

DIE KONTROLLIERTE OVARIELLE STIMULATION
MIT TRIPTORELIN UND FSH
ZUR VORBEREITUNG AUF DIE ASSISTIERTE REPRODUKTION:
VERGLEICH VON *ULTRAKURZEM* UND *LANGEM PROTOKOLL*
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES
POLYZYSTISCHEN OVAR SYNDROMS

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Tina Pletat

geboren am 16.07.1973 in Bad Pyrmont

Gutachter:

1. PD Dr. Starker, Jena
2. Prof. Dr. Müller, Jena
3. Prof. Dr. Sudik, Neubrandenburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.11.2003

ABKÜRZUNGEN

BMI	Body-Mass-Index
CC	Clomiphen Citrat
DHEAS	Dehydroepiandrosteron
DIR	Deutsches IVF Register
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
ET	Embryotransfertag
FP	Follikelpunktionstag
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH-a	Gonadotropin Releasing Hormon – Agonist
hCG	humanes Choriongonadotropin
HMG	Humanes Menopausengonadotropin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IE	Internationale Einheiten
IGF-I	Insulin-like-Growth-Factor I
IVF	In-Vitro-Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon
NS	nicht signifikant
n.a.	nicht ausgewertet
n.d.	nicht durchgeführt
n.n.	nicht nachweisbar
PCO	polyzystische Ovarien
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
rFSH	rekombinantes Follikel Stimulierendes Hormon
uFSH	urinäres Follikel Stimulierendes Hormon
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
VEGF	Vasoendothelial-Growth-Factor
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZT	Zyklustag

INHALT

	Abkürzungen	3
1.	Zusammenfassung	9
2.	Einleitung	12
2.1.	Physiologie des Menstruationszyklus	15
2.1.1.	Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse	16
2.1.2.	Follikelreifung, Ovulation und Luteinisierung	16
2.1.3.	Zyklische Veränderungen des Endometriums	18
2.2.	Androgenhaushalt der Frau	19
2.3.	Assistierte Reproduktion - IVF / ICSI	19
2.3.1.	Indikationen für IVF / ICSI	20
2.3.2.	Ovarielle Stimulation zur Vorbereitung auf IVF / ICSI	20
2.3.2.1.	Gonadotropine	21
2.3.2.2.	GnRH-Analoga	23
2.3.2.3.	Stimulationsprotokolle unter Verwendung von GnRH-Agonisten	25
2.3.3.	Komplikationen der Behandlung mit IVF / ICSI	28
2.4.	Das Syndrom polyzystischer Ovarien	30
2.5.	Die hochdosierte Gonadotropintherapie bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien	33
3.	Zielstellung	35
4.	Material und Methoden	37
4.1.	Untersuchte Daten	38
4.1.1.	Erhebung der Basalwerte und anamnestische Daten	39
4.1.2.	Gruppenzuordnung	40
4.2.	Stimulationsbehandlung im IVF-Programm	40
4.3.	Untersuchte Parameter	42
4.3.1.	Charakterisierung des <i>ultrakurzen</i> und des <i>langen Protokolls</i>	42
4.3.2.	Hormonelle Untersuchungen	42
4.3.3.	Klinische Daten	43
4.4.	Meßmethoden	44
4.5.	Statistische Methoden	45

5.	Ergebnisse	46
5.1.	Gruppendarstellung	47
5.1.1.	Darstellung der gruppenspezifischen Merkmale	47
5.1.2.	Anamnestische Daten, BMI, Behandlungsindikationen	49
5.2.	Vergleich der erhobenen Daten zwischen <i>ultrakurzem</i> und <i>langem Protokoll</i> in Abhängigkeit vom endokrinologischen Basalstatus der Patientinnen	52
5.2.1.	Stimulationsmerkmale des <i>ultrakurzen</i> und des <i>langen Protokolls</i>	52
5.2.2.	Einfluß des Stimulationsprotokolls auf ovarielle Reaktion und Follikelreifung	56
5.2.3.	Schwangerschaftsraten und Endometriumdicke am Follikelpunktionstag in Abhängigkeit vom eingesetzten Stimulationsprotokoll	65
5.3.	Vergleich der erhobenen Daten zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien in Abhängigkeit vom eingesetzten Stimulationsprotokoll	69
5.3.1.	Stimulationsmerkmale bei Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien	69
5.3.2.	Ovarielle Reaktion und Follikelreifung beim Vorliegen polyzystischer Ovarien	72
5.3.3.	Vergleich der Schwangerschaftsraten, Implantationsraten und Endometriumdicke am Follikelpunktionstag zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien	75
6.	Diskussion	78
6.1.	Untersuchte Gruppen	81
6.1.1.	Ausgangsbefunde der Patientinnen ohne und mit polyzystischen Ovarien	81
6.1.2.	Anamnestische Daten, BMI, Behandlungsindikationen	82
6.2.	Vergleich des <i>ultrakurzen</i> und des <i>langen Protokolls</i>	84
6.2.1.	Charakteristika des <i>ultrakurzen</i> und des <i>langen Protokolls</i>	84
6.2.2.	Ovarielle Reaktion und Follikelreifung in Abhängigkeit vom eingesetzten Stimulationsprotokoll	88
6.2.3.	Schwangerschaftsraten nach dem <i>ultrakurzen</i> und dem <i>langen Protokoll</i>	93
6.3.	Besonderheiten der Stimulationsbehandlung bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Vergleich mit der Kontrollgruppe	94
6.3.1.	Charakteristika der Stimulationsbehandlung bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien	95

6.3.2.	Ovarielle Reaktion und Follikelreifung bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Vergleich mit der Kontrollgruppe	96
6.3.3.	Schwangerschaftsraten bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Vergleich mit der Kontrollgruppe	98
7.	Schlußfolgerungen	100
	Literatur	103
	Danksagung	111
	Lebenslauf	112
	Ehrenwörtliche Erklärung	113

1. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden ovarielle Stimulationszyklen unter Verwendung von rFSH und GnRH-a vor einer geplanten IVF (In-Vitro-Fertilisation) oder ICSI (Intracytoplasmatische Spermieninjektion) untersucht. Die Daten von 94 Zyklen nach dem Schema eines *ultrakurzen Protokolls* und von 71 Stimulationszyklen eines *langen Protokolls* kamen zur Auswertung, die unter zwei Aspekten erfolgte: (1) Vergleich der beiden Protokolle, (2) Herausarbeiten von Besonderheiten bei der Stimulation von Patientinnen mit polyzystischen Ovarien. Die Patientinnen wurden nach sonografischen und endokrinologischen Kriterien drei verschiedenen Gruppen zugeordnet: (A) einer mit unauffälligen Ovarien (Kontrollgruppe), sowie zwei Gruppen mit polyzystischen Ovarien: (B) jeweils ohne (PCO) und (C) mit erhöhtem basalen Androgenspiegel (PCOS).

Unabhängig vom ovariellen und endokrinen Ausgangsbefund führte die hochdosierte Gonadotropinstimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* zu niedrigeren Schwangerschaftsraten als die Stimulation nach dem *langen Protokoll*. Bedingt durch eine follikuläre und damit verbundene endometriale Entwicklungsverzögerung bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll*, ist dieses Ergebnis auf niedrigere Implantationsraten der übertragenen Embryonen zurückzuführen. Als Auslöser für die follikuläre Reifungsverzögerung bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* kommt der initiale Decapeptyl-induzierte LH-Anstieg in Betracht, wobei die Follikelrekrutierung hiervon unberührt blieb. Patientinnen mit PCO waren von den negativen Auswirkungen des frühfollikulären LH-Anstiegs besonders betroffen.

Das weniger häufige Vorkommen einer höhergradigen Überstimulation (Grad II-III nach WHO) bei Patientinnen mit PCO und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* im Vergleich mit dem *langen Protokoll*, ist auf die nachweisbare follikuläre Entwicklungsverzögerung zurückzuführen und ließ sich bei den anderen Patientinnengruppen nicht beobachten.

Unter Anwendung beider Protokolle konnte ein vorzeitiger LH-Anstieg in allen untersuchten Fällen wirkungsvoll verhindert werden, wobei die gemessenen LH-Serumspiegel am Tag der Follikelpunktion und des Embryotransfers bei der Mehrheit der Patientinnen unabhängig vom eingesetzten Protokoll unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

Es konnte mit dem *ultrakurzen Protokoll* keine Einsparung der Gonadotropindosis und auch keine Verkürzung der Stimulationsdauer erreicht werden.

Zu diesen Ergebnissen tritt die Tatsache, daß die längerfristige hypophysäre Blockade bei Anwendung des *langen Protokolls* ein weniger engmaschiges ovarielles Monitoring und eine flexiblere Ovulationsauslösung als das *ultrakurze Protokoll* ermöglicht. Insgesamt ist daher künftig die ovarielle Stimulation nach dem Schema eines *langen Protokolls* zu bevorzugen, während das *ultrakurze Protokoll* speziellen Indikationen vorbehalten bleiben sollte. Eine

moderne Alternative zum *ultrakurzen Protokoll* stellt die Verwendung von GnRH-Antagonisten bei der kontrollierten ovariellen Stimulation dar, wobei weitere Untersuchungen für eine abschließende Bewertung ihres klinischen Einsatzes abzuwarten sind.

Unabhängig vom endokrinen Ausgangsbefund zeichneten sich Patientinnen mit polyzystischen Ovarien durch ihre besondere ovarielle Reaktion während der Stimulationsbehandlung gegenüber Patientinnen mit unauffälligen Ovarien aus. Aus den geringeren Endometriumdicken am Tag der Follikelpunktion kann geschlossen werden, daß die im Schnitt größere Follikelkohorte bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien später in die Wachstumsphase eintrat. Die folgende Phase überschießenden Wachstums spiegelt sich einerseits in den signifikant höheren Östradiolserumspiegeln am Follikelpunktions- und Embryotransfertag und andererseits in dem weitaus häufigeren Auftreten eines höhergradigen Überstimulationssyndroms im Vergleich zu Patientinnen mit unauffälligen Ovarien wider.

Die Zahl der gewonnenen Eizellen war bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien gegenüber der Kontrollgruppe höher, wobei follikuläre Reife, Implantations- und Schwangerschaftsraten zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien gleich waren.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutsamkeit der Erhebung eines initialen sonografischen Ausgangsbefundes, da selbst asymptotische Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und unauffälligen Androgenspiegeln in spezifischer Weise auf eine ovarielle Stimulationsbehandlung reagieren und von einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Überstimulationssyndroms bedroht sind.

Neben den genannten Gemeinsamkeiten der ovariellen Reaktion von Patientinnen mit polyzystischen Ovarien konnte auch nachgewiesen werden, daß zwischen Patientinnen mit PCO und PCOS Unterschiede hinsichtlich ihrer Reaktion auf die untersuchten Stimulationsprotokolle bestehen. Bei Patientinnen mit PCO waren die Folgen des frühfollikulären Decapeptyl-induzierten LH-Anstiegs nach Stimulation mit dem *ultrakurzen Protokoll* besonders nachweisbar: es konnte eine signifikante follikuläre und endometriale Reifungsverzögerung beobachtet werden, die bei den Patientinnen mit PCOS bzw. unauffälligen Ovarien nicht im selben Maße in Erscheinung trat.

Dieses Resultat spricht für unterschiedliche der ovariellen Funktionsstörung zugrunde liegende Ursachen bei Patientinnen mit PCO und PCOS.

Um der Vielschichtigkeit des Krankheitsbildes polyzystischer Ovarien diagnostisch und therapeutisch künftig besser gerecht zu werden, ist die Definition von Subtypen und die Formulierung von einheitlichen diagnostischen Kriterien, d.h., die weitere Erforschung der zugrundeliegenden Pathomechanismen, eine wichtige Voraussetzung.

2. EINLEITUNG

Zur Behandlung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch sind die Methoden der Assistierten Reproduktion unverzichtbar geworden. Seit der Geburt des ersten Kindes nach einer In-Vitro-Fertilisation (IVF) im Jahre 1978 (Steptoe und Edwards, 1978) unterliegt die Methode einer steten Weiterentwicklung und Verbreitung. Existierten 1982 deutschlandweit 5 Zentren, die die Assistierte Reproduktion durchführten, so erhöhte sich deren Zahl bis zum Jahr 2000 auf 103. Insgesamt erfolgten im Jahr 2000 in Deutschland rund 45 000 Follikelpunktionen mit nachfolgender IVF oder Intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) (DIR, 2000).

Zur Vorbereitung auf die Assistierte Reproduktion ist es sinnvoll, die Ovarialfunktion der Patientin mit Kinderwunsch so zu beeinflussen, daß eine ausreichende Zahl reifer Eizellen in einem Zyklus gewonnen werden kann, um dadurch die Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung zu erhöhen. Hierzu stehen verschiedene Pharmaka zur Verfügung. Die wichtigsten Wirkstoffe zur ovariellen Stimulation sind Clomiphen Citrat (CC) aus der Gruppe der Antiöstrogene, Gonadotropine in Verbindung mit GnRH-Agonisten (GnRH-a) und in jüngerer Zeit auch GnRH-Antagonisten. Es existieren verschiedene Stimulationsprotokolle, die die genannten Wirkstoffe in unterschiedlicher Dosierung und zeitlicher Abfolge miteinander kombinieren, wodurch unterschiedliche Charakteristika der ovariellen Stimulation resultieren. Die Auswahl des geeigneten Stimulationsprotokolls sollte individuell unter Berücksichtigung der Ausgangsbefunde des behandelten Paares erfolgen. Die Follikelpunktion ohne vorausgegangene ovarielle Stimulation stellt heutzutage die Ausnahme dar. Zusätzlich stehen für besondere Indikationen noch Modulatoren zur Follikelstimulation zur Verfügung, wie Wachstumshormon, Bromocriptin, Cortikosteroide und L-Thyroxin (Zech und Neunteufel, 1998).

Einen Überblick über die gebräuchlichsten Stimulationsprotokolle gibt **Tabelle 1**.

In besonderem Maße hat sich die ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen und GnRH-Agonisten durchgesetzt, die erstmals von Porter et al. beschrieben wurde (Porter et al., 1984). Der Vorteil einer Kombination mit GnRH-Agonisten besteht in einer deutlichen Reduktion des Risikos eines vorzeitigen LH-Anstieges, der durch die hohen Östradiolserumkonzentrationen unter der Gonadotropinstimulation hervorgerufen wird. Dieser führt zur Luteinisierung unreifer Follikel bzw. zur spontanen Ovulation reifer Follikel, welche somit für eine nachfolgende Punktion zur Eizellgewinnung verloren gehen. Die Feststellung eines prematuren LH-Anstiegs während der ovariellen Stimulation stellt eine Indikation zum Behandlungsabbruch dar. Bei Stimulationszyklen ohne GnRH-a liegt die Abbruchrate aufgrund eines vorzeitigen LH-Anstiegs etwa bei 15-20% (Diedrich et al.,

1994a). Diese Ziffer konnte durch die Verwendung von GnRH-Agonisten deutlich gesenkt werden (Diedrich et al., 1994a; Sengoku et al., 1994).

Tabelle 1: Gebräuchliche Stimulationsprotokolle zur Vorbereitung auf die Assistierte Reproduktion (nach ZECH und NEUNTEUFEL (Zech und Neunteufel, 1998))

ohne GnRH-Agonisten *	
Clomiphen Citrat (CC) mit oder ohne Gonadotropine	
Gonadotropine	
mit GnRH-Agonisten *	
<i>Ultrakurzes Protokoll:</i>	GnRH-a über 3 Tage überlappend mit dem Beginn der Stimulation mit Gonadotropinen
<i>Kurzes Protokoll:</i>	GnRH-a ab 2 Tage vor Beginn der Gonadotropinstimulation bis zur Follikelpunktion
<i>Langes Protokoll:</i>	Beginn mit GnRH-a im Vorzyklus bis zur Follikelpunktion, bzw. Einmalinjektion eines <i>Depot</i> -Präparates; zusätzlich Gonadotropine
mit GnRH-Antagonisten *	
Gonadotropine zuzüglich GnRH-Antagonist in der späten Follikelphase bis zur Follikelpunktion	

* Beginn mit CC/Gonadotropinen in der frühfollikulären Phase bis zum Erreichen der follikulären Reifekriterien, Ovulationsauslösung mit hCG

Die verschiedenen Stimulationsprotokolle, die GnRH-a verwenden, zeichnen sich durch unterschiedliche Profile hinsichtlich Wirkung, zeitlicher Planung und erforderlichem ovariellen Monitoring aus. Daher sollte deren Auswahl individuell auf die Patientin mit Kinderwunsch abgestimmt sein und muß sowohl deren Ausgangsbefunde als auch zeitliche Voraussetzungen seitens der Patientin und der behandelnden Einrichtung berücksichtigen.

Die vorliegende Untersuchung basiert auf klinischen Daten, die während des Routineprogramms zur IVF und ICSI zwischen November 1997 und Mai 1999 im Funktionsbereich Reproduktionsmedizin der Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena erhoben wurden. Die untersuchten Daten stammen von zwei Patientinnengruppen, die mit einem *ultrakurzen* bzw. einem *langen Protokoll* vor Durchführung einer IVF oder ICSI mit anschließendem Embryonentransfer stimuliert wurden. Das *ultrakurze Protokoll* wurde zugunsten des *langen Protokolls* bereits im Juli 1998, bis auf wenige Ausnahmen wieder verlassen. Grund hierfür war, daß die nach dem *ultrakurzen Protokoll* stimulierten Patientinnen eine schlechtere ovarielle Reaktion aufwiesen und gegenüber dem *langen Protokoll* geringere Schwangerschaftsraten resultierten. In der vorliegenden Arbeit werden die während der Behandlung erhobenen und retrospektiv erfaßten Zyklusdaten ausgewertet, um die beobachteten Unterschiede zwischen *ultrakurzem* und *langem Protokoll* statistisch zu sichern und mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Behandlungsergebnisse herauszuarbeiten.

Ein für die Behandlungsplanung entscheidender Untersuchungsbefund ist die sonografische Morphologie der Ovarien vor Behandlungsbeginn, da sich gezeigt hat, daß Patientinnen mit polyzystischen Ovarien in besonderer Weise auf die Stimulationsbehandlung reagieren und häufiger als andere Patientinnen ein Überstimulationssyndrom entwickeln (Franks, 1997).

Diese Tatsache ist für Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und zusätzlicher Hyperandrogenämie und klinischen Symptomen, wie Adipositas, Akne und Zyklusstörungen, also dem Vollbild des Polyzystischen-Ovar-Syndroms (PCOS) weitgehend anerkannt und durch Studien belegt (Dale et al., 1991; Buyalos und Lee, 1996). Hingegen gibt es weit weniger Untersuchungen, die die Behandlungsergebnisse bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne weitere Auffälligkeiten (PCO) in IVF-Programmen auswerten. Weiterhin ist die Bewertung entsprechender Untersuchungen durch unterschiedliche Auswahlkriterien der Patientinnen erschwert.

Aufgrund der häufigen Prävalenz des sonografischen Befundes polyzystischer Ovarien und einer Erweiterung des Indikationsspektrums zur Durchführung einer IVF, die inzwischen zunehmend auch bei Patientinnen mit therapieresistenten anovulatorischen Zyklusstörungen angewendet wird und damit Patientinnen mit PCOS einschließt (Fridström et al., 1999), gewinnt die Kenntnis über die Besonderheiten der ovariellen Stimulation bei den betroffenen Patientinnen an Bedeutung.

Aus diesen Gründen wurde bei der Datenauswertung zwischen Patientinnen mit unauffälligen sonografischen und endokrinen Ausgangsbefunden und Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne (PCO) und mit Hyperandrogenämie (PCOS) differenziert. Dieses Vorgehen sollte dazu dienen, die Besonderheiten der ovariellen Reaktion der jeweiligen Gruppen darzustellen und herauszufinden, ob die verschiedenen Patientinnengruppen in unterschiedlicher Weise auf die beiden untersuchten Protokolle reagieren. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen bei der Auswahl eines individuell geeigneten Stimulationsprotokolls künftig nutzbar gemacht werden.

2.1. Physiologie des Menstruationszyklus

Zum besseren Verständnis der kontrollierten ovariellen Stimulation wird zunächst der physiologische Menstruationszyklus, dessen involvierter hormoneller Regelkreis, sowie die Physiologie der Follikulogenese und damit eng verknüpft die zyklischen Veränderungen des Endometriums betrachtet.

2.1.1. Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse

Die zyklischen Veränderungen des Ovars sind maßgeblich von der Funktion der ihm übergeordneten Steuerzentren, der Hypophyse und dem Hypothalamus, abhängig. Diese stehen untereinander über einen hormonellen Regelkreis mit positiven und negativen Rückkopplungsmechanismen in Verbindung.

Das aus dem Hypothalamus in den hypophysären Pfortaderkreislauf sezernierte Gonadotropin-Freisetzendes-Hormon (GnRH) bewirkt die pulsatile Sekretion der Gonadotropine LH und FSH aus der Adenohypophyse. Diese wiederum sind unentbehrlich für Follikelreifung und Luteinisierung im Ovar, wobei die ovariellen Steroidhormone Östradiol und Progesteron, aber auch nichtsteroidale Activine und Inhibine im Sinne einer Rückkopplung auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene sowohl stimulatorisch als auch inhibitorisch wirken.

Aus diesem Zusammenspiel resultieren die typischen Konzentrationsverläufe der hypophysären Gonadotropine und ovariellen Steroide während des menstruellen Zyklus, der sich nach den ovariellen Reifungsvorgängen grob in eine Follikelphase und eine Luteinisierungsphase unterteilen läßt. Diese Konzentrationsverläufe sind zunächst charakterisiert durch niedrige Serumspiegel von LH und FSH. Unter deren Einfluß wird der wachsende Follikel zunehmend sekretorisch aktiv und es resultiert anfangs ein langsamer und gegen Ende der Follikelphase ein rasch ansteigender Östrogenspiegel. Erreicht der Östradiolspiegel in der Zyklusmitte einen bestimmten Schwellenwert (Konzentrationen > 1000 pmol/l über 2-3 Tage), so wird via hypophysärer und hypothalamischer Wirkungen eine abrupte LH-Ausschüttung induziert (Braendle, 1989; Grunwald et al., 2000). Dieser sogenannte LH-Peak gilt als Auslöser für den mittzyklischen Eisprung, der den Beginn der Lutealphase einleitet. Unter dem Einfluß des LH kommt es zu einer Differenzierung der Follikelzellen zum Gelbkörper, deren Folge eine vermehrte Progesteronsynthese ist, die zu steigenden Progesteronkonzentrationen im Serum führt. Bleibt eine Schwangerschaft aus, wird der Gelbkörper atretisch und der Progesteronspiegel fällt ab, womit die Regelblutung induziert wird und ein neuer Zyklus beginnt.

2.1.2. Follikelreifung, Ovulation und Luteinisierung

Eine vereinfachte Zusammenfassung der Physiologie der Follikelreifung ist in **Tabelle 2** gegeben. Diese berücksichtigt im wesentlichen morphologische Merkmale der verschiedenen follikulären Entwicklungsstufen und die jeweils kennzeichnenden hormonellen Interaktionen sowie deren Auswirkung auf ovarieller Ebene.

Tabelle 2: Morphologische und funktionelle Aspekte der Follikulogenese und wichtigste hormonelle Interaktionen in Abhängigkeit vom follikulären Entwicklungsstadium (modifiziert nach DIEDRICH (Diedrich et al., 1994b))

	Entwicklungsstadium/ Morphologie	Funktionelle Besonderheiten	wichtigste hormonelle Interaktionen
Selektionsphase	Primärfollikel <ul style="list-style-type: none"> - Oozyt mit einlagiger Granulosazellschicht 	<ul style="list-style-type: none"> - Gonadotropin-unabhängiges Wachstum - kein Anschluß an Gefäßsystem - keine Hormonsynthese 	<ul style="list-style-type: none"> - keine
	Sekundärfollikel <ul style="list-style-type: none"> - mehrschichtige <i>Membrana granulosa</i> - vaskularisierte Thekazellschicht 	<ul style="list-style-type: none"> - Größenwachstum - Östradiol- u. FSH-Rezeptoren ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> - FSH-vermittelt: Östrogensynthese ↑ in Granulosazellen - FSH- /Östradiol-Synergismus: Zellproliferation ↑, FSH-, Östradiol-, LH-Rezeptoren ↑
	Tertiärfollikel <ul style="list-style-type: none"> - mit Follikelflüssigkeit gefüllte Antrumhöhle - Oozyt in <i>Cumulus oophorus</i> eingebettet 	<ul style="list-style-type: none"> - Follikelflüssigkeit zusammengesetzt aus Transsudat und Sekretionsprodukten der Granulosa- und Thekazellen (v.a. Östrogene, Gestagene, Androgene) 	<ul style="list-style-type: none"> - LH-vermittelt: Androgen- (v.a. Androstendion-) synthese in den Thekazellen aus Cholesterin - FSH-vermittelt: Östradiolsynthese in den Granulosazellen aus Androstendion
Dominanzphase	Dominanter Follikel <ul style="list-style-type: none"> - Morphologie wie Tertiärfollikel 	<ul style="list-style-type: none"> - höhere Dichte an FSH-Rezeptoren als übrige Follikel → rasches Wachstum trotz präovulatorisch fallender FSH-Spiegel, während übrige Follikel atretisch werden 	<ul style="list-style-type: none"> - präovulatorischer Östrogenanstieg → LH-Rezeptoren ↑, Auslösung des LH-Anstiegs - LH-vermittelt: Androgenproduktion ↑, Luteinisierung der übrigen Follikel: Progesteron ↑, Ovulation, Gelbkörperbildung
Lutealphase	Gelbkörper <ul style="list-style-type: none"> - kollabierter Follikel aus Granulosa- und Thekaluteinzellen 	<ul style="list-style-type: none"> - Granulosazellen erhalten Anschluß an das Gefäßsystem 	<ul style="list-style-type: none"> - LH-vermittelt: Progesteronsynthese ↑ durch Granulosa- und Thekaluteinzellen

Nicht in **Tabelle 2** berücksichtigt sind die bislang bekannten nichtsteroidalen Faktoren, die modulatorische Wirkungen auf die Follikulogenese ausüben. Aus einer Vielzahl seien lediglich Inhibin, Activin und *Insulin like growth factor I* (IGF-I) als Beispiele genannt, deren Herkunft, Struktur und physiologische Bedeutung teils noch Gegenstand laufender wissenschaftlicher Forschung sind.

Die Syntheseprodukte der Follikelzellen sind in der Follikelflüssigkeit nachweisbar, wobei die Konzentrationen der Steroide hier zwischen 4000 bis 100 000fach höher sind als im Serum (Diedrich et al., 1994b).

Ein Grundmodell der Follikulogenese ist die Zweizellen-Zweigonadotropin-Theorie der Sexualhormonsynthese (Armstrong und Dorrington, 1979), welche vereinfacht die in zwei Schritten verlaufende Synthese ovarieller Steroidhormone beschreibt: der erste Schritt besteht in der LH-abhängigen Synthese von Androgenen durch folliculäre Thekazellen, welche in einem zweiten Schritt in den Granulosazellen unter FSH-Einfluß zu Östradiol umgesetzt werden. Bei einem Mangel an FSH oder einem LH-Überschuß kommt es zu einer Anreicherung von Androgenen in der Follikelflüssigkeit und damit verbunden zu einer Reifungsstörung des Follikels. Dieser Mechanismus spielt sowohl bei der Selektion des dominanten Follikels während des natürlichen Menstruationszyklus als auch bei der Pathogenese des Syndroms polyzystischer Ovarien eine Rolle.

2.1.3. Zyklische Veränderungen des Endometriums

Das Endometrium ist ein Zielorgan der Sexualhormone und erfährt im Verlauf des Menstruationszyklus entsprechend der sich ändernden Östrogen- und Progesteronspiegel typische morphologische Veränderungen. Ein regelrechter Aufbau der Schleimhaut ist Voraussetzung für die Implantation eines Embryos und den Erhalt der Schwangerschaft.

Analog zur folliculären Entwicklung, mit der die endometrialen zyklischen Veränderungen eng verknüpft sind, differenziert man beim Endometrium zwei Entwicklungsphasen: erstens die vor allem unter Östrogeneinfluß stehende Proliferationsphase und zweitens die gestagendominierte Sekretionsphase.

Unter dem Einfluß der Östrogene erfolgt die Proliferation von Stroma- und Drüsenzellen, was sonographisch als Dickenzunahme des Endometriums mit einer typischen Änderung des Reflexmusters nachweisbar ist. Außerdem wird eine vermehrte Expression sowohl von Östrogen- als auch von Progesteronrezeptoren induziert (Braendle, 1989). Weiterhin wird die sekretorische Aktivität bis zum periovulatorischen Sekretionsmaximum gesteigert. Entscheidend ist hierbei, neben den Konzentrationen der zirkulierenden Sexualhormone, die Ausstattung des Endometriums mit Rezeptoren für Progesteron und Östrogene, deren Verteilungsmuster für die Wirkungsentfaltung dieser Hormone entscheidend ist. Dieses wiederum ist von der Östrogenwirkung in der Proliferationsphase abhängig.

Durch Progesteron wird in der Proliferationsphase die Östrogenwirkung gehemmt. Dies erfolgt durch direkte Hemmung der endometrialen Proliferationsrate und durch Reduktion der lokalen Östrogenrezeptoren (Braendle, 1989). In der Mitte der Sekretionsphase kommt es bei suffizienter Lutealfunktion zur Dezidualisierung des Endometriums. Tritt keine Schwangerschaft ein, so erfolgt durch die nachlassende Lutealfunktion unter lokaler Prostaglandinwirkung schließlich die Menstruation.

2.2. Androgenhaushalt der Frau

Die Bildungsstätten der Androgene sind bei der Frau vor allem die ovariellen Thekazellen und die Nebennierenrinde. Das periphere Fettgewebe ist ebenfalls am Androgenmetabolismus beteiligt, indem weniger wirksame Androgenvorstufen, wie etwa Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) und Androstendion zu Testosteron und dem hochwirksamen Dihydrotestosteron umgewandelt werden (Leidenberger, 1998a).

Marker für eine vorwiegend adrenal bedingte Hyperandrogenämie sind überproportional erhöhte Konzentrationen von DHEAS, das zu 90% in der Nebennierenrinde gebildet wird. Testosteron hingegen wird zu je ca. 25% adrenal und ovariell synthetisiert, während die übrigen 50% aus dem peripheren Fettgewebe stammen. 90 % des Androstendions werden zu etwa gleichen Teilen in der Nebennierenrinde und in den Ovarien gebildet, während der Rest durch periphere Konversion entsteht (Strowitzki, 1996).

Wie die übrigen Steroidhormone liegen Androgene im Serum überwiegend in gebundener, biologisch inaktiver Form vor. Während Androstendion und DHEAS zum überwiegenden Teil unspezifisch an Albumin und Transcortin gebunden sind, kommt der Großteil des Testosterons in spezifischer Bindung an das Sexualhormon-Bindende-Globulin (SHBG) vor (Breckwoldt und Wieacker, 1989). Mit einem Anstieg der SHBG-Konzentration nimmt die Verfügbarkeit des freien, bioaktiven Testosterons ab und umgekehrt. Die SHBG-Synthese in der Leber unterliegt dem stimulierenden Einfluß der Östrogene, während Testosteron selbst sie hemmt (Breckwoldt und Wieacker, 1989). *In vivo* liegt bei Frauen nur ca. 1% des Serumtestosterons in freier und damit wirksamer Form vor (Leidenberger, 1998a).

2.3. Assistierte Reproduktion – IVF / ICSI

Das Prinzip der IVF stellt die Gewinnung befruchtungsfähiger Eizellen durch eine ultraschallgestützte transvaginale Punktion mit anschließender extrakorporaler Fertilisation und schließlich dem Transfer der entwickelten Embryonen in den mütterlichen Uterus dar. Voraussetzung für eine IVF sind gesunde befruchtungsfähige Spermien, während bei der männlichen Subfertilität mit pathologischem Spermioogramm nach den WHO-Richtlinien von 1993 (Diedrich et al., 1998) eine ICSI durchgeführt wird. Hierbei wird je ein Spermium direkt im Zytoplasma einer Eizelle plaziert.

Deutschlandweit folgten auf rund 46 000 erfaßte Follikelpunktionen im Jahr 2000 ca. 29 000 In-Vitro-Fertilisationen und 16 000 Intracytoplasmatische Spermieninjektionen. 800mal wurden IVF und ICSI miteinander kombiniert (DIR, 2000).

2.3.1. Indikationen für IVF / ICSI

Ursprünglich wurde die IVF zur Behandlung der tubaren Sterilität der Frau entwickelt. Inzwischen wurde das Indikationsspektrum der IVF auf Zyklusanomalien, die Endometriose, Formen der männlichen Subfertilität und die idiopathische Sterilität ausgedehnt (in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit nach dem Jahrbuch 2000 des Deutschen IVF-Registers (DIR, 2000). Die IVF eignet sich ebenso zur Behandlung anovulatorischer Zyklen bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien nach Versagen einer Clomiphen- oder niedrigdosierten Gonadotropintherapie (Fridström et al., 1999). Andere weniger invasive Behandlungsmöglichkeiten sollten vor einer IVF ausgeschöpft sein.

Die wesentliche Indikation zur ICSI stellt die männliche Subfertilität mit pathologischem Spermogramm dar. Während in den Anfangsjahren der Etablierung der Methoden der Assistierten Reproduktion die männliche Subfertilität noch zu deutlich geringeren Behandlungserfolgen als die tubare Sterilität führte, unterscheiden sich die erzielten Schwangerschaftsraten nach IVF und ICSI (pro durchgeführtem Embryonentransfer jeweils um 26% (DIR, 2000) heute nicht mehr voneinander.

Insgesamt war die andrologische Subfertilität in Deutschland im Jahr 2000 die führende Indikation zur Durchführung von IVF und ICSI noch vor der tubaren Sterilität (DIR, 2000), wenn man gemischte Indikationen mit berücksichtigt.

Eine umfangreiche Datenanalyse von über 5000 ausgewerteten IVF-Zyklen konnte nachweisen, daß die kumulative Schwangerschaftsrate nach fünf Behandlungszyklen mit etwa 55% der natürlichen Konzeptionsrate der entsprechenden Altersgruppe über einen Zeitraum von einem halben Jahr entspricht (Tan et al., 1992b). Dabei sollte jedoch der Einfluß bestimmter individueller Voraussetzungen auf den Behandlungserfolg berücksichtigt werden. Beispielsweise sinken die Erfolgchancen auf eine Schwangerschaft durch Methoden der Assistierten Reproduktion mit zunehmendem Alter der Patientin (Arthur et al., 1994; Yie et al., 1996).

2.3.2. Ovarielle Stimulation zur Vorbereitung auf IVF / ICSI

Während bei den ersten In-Vitro-Fertilisationen nur je eine Eizelle eines unstimulierten Zyklus gewonnen und verwendet werden konnte, wird heute zumeist eine Polyfollikulogenese unter hochdosierter Gonadotropinstimulation vor einer geplanten IVF oder ICSI angestrebt. Sie erlaubt die Gewinnung mehrerer Follikel je Zyklus und erhöht damit die Chance auf eine erfolgreiche Fertilisation je Behandlungszyklus.

Um das Risiko eines vorzeitigen endogenen LH-Anstiegs, der zum Behandlungsabbruch führt, zu minimieren, wurden Stimulationsprotokolle entwickelt, welche Gonadotropine mit GnRH-Analoga kombinieren (Porter et al., 1984).

2.3.2.1. Gonadotropine

Jeder hormonsensitive präantrale Follikel besitzt einen individuellen FSH-Schwellenwert in Abhängigkeit von seiner Rezeptordichte (Hillier, 1994). Bei Erreichen dieses Schwellenwertes tritt der Follikel in die gonadotropinabhängige Wachstumsphase ein und entwickelt sich weiter zum Tertiärfollikel. Hieraus folgt, daß umso mehr Follikel zum weiteren Wachstum rekrutiert werden können, je höher der FSH-Serumspiegel ist. Das wird bei der ovariellen Stimulation ausgenutzt, indem durch exogene Zufuhr unphysiologisch hohe Gonadotropinspiegel erzeugt werden, mit dem Ziel mehrere kodominante Follikel zur Reife zu bringen.

Für die ovarielle Stimulation stehen verschiedene Gonadotropinpräparate zur Verfügung, welche großindustriell aus dem Urin postmenopausaler Frauen gewonnen oder gentechnisch hergestellt werden. Urinärer Herkunft sind das humane Menopausen-Gonadotropin (hMG), welches LH und FSH in einem Verhältnis von 1:1 enthält, sowie isoliertes und hochgereinigtes urinäres FSH (uFSH) mit einem Reinheitsgrad von über 95%. Der gentechnischen Herstellung entstammt rekombinantes FSH (rFSH) mit einem Reinheitsgrad von 99,8%.

Grund für die Entwicklung LH-freier Gonadotropinpräparate war der Nachweis einer negativen Auswirkung hoher frühfollikulärer LH-Konzentrationen auf die follikuläre Entwicklung (Stanger und Yovich, 1985; Howles et al., 1986). Da hohe LH-Serumkonzentration eine große Rolle bei der Pathogenese des PCO-Syndroms spielen, wird insbesondere bei dieser Patientinnengruppe eine therapeutische Korrektur des Mißverhältnisses von LH- und FSH-Serumkonzentration angestrebt.

Die ovarielle Stimulation mit reinem FSH, besonders unter den Bedingungen einer „medikamentösen Hypophysektomie“ durch GnRH-a, sind gegenüber der hMG-Stimulation jedoch nicht unumstritten, da unter anderem die Ansicht vertreten wird, daß höhere LH-Konzentrationen zur adäquaten Follikelreifung erforderlich sind (Fleming et al., 1996). Demgegenüber stehen zahlreiche Untersuchungen, die belegen, daß bereits geringe Serum-LH-Konzentrationen von < 1IU/l in der Follikelphase ausreichend sind, um eine optimale Östradiolsynthese und Follikelreifung zu ermöglichen (Schoot et al., 1994; Smits et al., 1994; Yang et al., 1995).

Als problematisch bei Gonadotropinen urinärer Herkunft gelten folgende Punkte: der hohe Bedarf an menschlichem Urin bei der Herstellung, die Kontamination mit bioaktiven Substanzen unbekannter Wirkung im Organismus des Empfängers, deren allergenes und immunaktivierendes Potential, herstellungsbedingte Qualitätsschwankungen, wechselnde Reinheit und das Risiko einer viralen Kontamination (Breckwoldt et al., 1996). Dies führte zur Entwicklung von gentechnisch hergestelltem menschlichen FSH.

Rekombinantes FSH besitzt gegenüber urinärem FSH einen sehr hohen Reinheitsgrad und eine höhere Bioaktivität (Matikainen et al., 1994), was auf ein unterschiedliches Verteilungsmuster der an die 20 bekannten Isostrukturen des menschlichen FSH zurückgeführt werden kann. FSH ist ein heterodimeres Glykoprotein, bestehend aus zwei Untereinheiten, dessen Isohormone sich in ihrem Sialinsäuregehalt und dem Grad ihrer Glykosylierung unterscheiden (Ben Rafael et al., 1995). Diese Strukturunterschiede bestimmen biologische Eigenschaften wie Rezeptoraffinität und Halbwertszeit. Dabei besitzen basische, stärker glykosylierte Moleküle eine höhere Rezeptoraffinität, aber auch eine kürzere Halbwertszeit, die bei den verschiedenen angebotenen Präparaten zwischen 24 und 44 Stunden liegt (Zech und Neunteufel, 1998). Höhere Anteile an basischem, biologisch aktiveren FSH finden sich in rekombinanten FSH-Präparaten, wie sowohl mit *in vitro*-, als auch *in vivo*-Untersuchungen belegt werden konnte (Out et al., 1997). Bei Stimulation mit rFSH konnte im Rahmen klinischer Studien eine signifikant kürzere durchschnittliche Stimulationsdauer, ein geringerer FSH-Gesamtverbrauch sowie eine größere Anzahl gewonnener Eizellen und höhere Teilungsraten im Vergleich zur Stimulation mit uFSH nachgewiesen werden (Bergh et al., 1997; Frydman et al., 1998).

Bei der hochdosierten Gonadotropintherapie wird in den ersten Behandlungstagen unabhängig von der Art des GnRH-a-Protokolls eine definierte FSH-Menge verabreicht (zwischen 150-225 IU pro Tag), wobei zwischen aufsteigenden und absteigenden Schemata unterschieden wird. Am 5. oder 8. Sprizentag erfolgt eine erste sonografische Kontrolle der Ovarien, sowie die Bestimmung der Östradiol-, Progesteron- und LH-Serumspiegel. Entsprechend der individuellen ovariellen Reaktion erfolgen eine Dosisanpassung und weitere Kontrollen. Eine abgeschlossene Reifung wird bei einem Durchmesser der größten Follikel von 16-18 mm und einem Östradiolspiegel von etwa 550-900 pmol/l pro Follikel mit einer Größe über 15 mm angegeben (Keck et al., 1997). Sind diese Kriterien erfüllt, erfolgt die Ovulationsauslösung und nach etwa 36 Stunden die Follikelpunktion.

Eine Schwierigkeit der ovariellen Stimulation mit Gonadotropinen besteht darin, daß keine allgemeingültige Dosis-Wirkungsbeziehung existiert, sondern daß die ovarielle Reaktion individuell sehr verschieden ausfällt. Die Extreme dieses Spektrums bilden die sogenannten

„poor-responder“ und „high-responder“. „Poor-responder“ sind charakterisiert durch ein zögerliches ovarielles Ansprechen auf die Gonadotropinstimulation, einen hohen FSH-Bedarf, niedrige maximale Östradiolserumspiegel unter der Stimulation und eine geringe Anzahl heranreifender Follikel. „High-responder“ hingegen entwickeln eine große Anzahl von Follikeln und hohe Östradiolserumspiegel unter der Stimulation und haben dadurch ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Überstimulationsyndroms (vgl. Kap.2.3.3.).

Typische „poor-responder“ stellen u.a. ältere Patientinnen mit einem bereits erhöhten basalen FSH-Serumspiegel dar, während Patientinnen mit polyzystischen Ovarien bei ausreichender Stimulation in vielen Fällen eine „high-response“ zeigen.

Schließlich muß die Auswirkung einer hochdosierten Gonadotropinstimulation auf die endometriale Reifung berücksichtigt werden, die neben der Qualität der übertragenen Embryonen einen großen Einfluß auf die Implantationsrate hat. Anhand eines Vergleichs von Endometriumbiopsien von Patientinnen ohne und mit ovarieller Stimulation konnte gezeigt werden, daß sich die Endometrien unter Stimulation völlig unbeeinträchtigt entwickeln (Macrow et al., 1994).

2.3.2.2. GnRH-Analoga

Ein Problem der ovariellen Stimulation mit hochdosierten Gonadotropinen ist die Östradiol-vermittelte Auslösung eines vorzeitigen endogenen LH-Anstieges. Dieser stellt eine Indikation zum Behandlungsabbruch dar, da er zur Luteinisierung der Follikel führt und eine Gewinnung befruchtungsfähiger Eizellen nicht mehr möglich ist.

Mit der Einführung der GnRH-a als Ergänzung der Gonadotropinbehandlung, wie erstmals 1984 von Porter et al. (1984) beschrieben, wurde es möglich die ovariellen Reifungsvorgänge aus dem ovariell-hypophysären Regelkreis zu entkoppeln und in den meisten Fällen einen vorzeitigen LH-Anstieg zu verhindern (Diedrich et al., 1994a; Sengoku et al., 1994). Zudem konnte eine Beeinträchtigung der follikulären Entwicklung durch hohe LH-Spiegel während der Follikelphase nachgewiesen werden (Stanger und Yovich, 1985; Howles et al., 1986), womit der Einsatz von GnRH-a insbesondere zur Durchbrechung der Pathogenese des PCO-Syndroms mit erhöhten LH-Serumkonzentrationen von Interesse ist (Schmutzler et al., 1994; Ashkenazi et al., 1995). Neben der Reduktion der Abbruchrate von Behandlungszyklen im Zusammenhang mit einer wirksamen Blockade der endogenen LH-Freisetzung, wird von zahlreichen Untersuchern auch von einer besseren Qualität der gewonnenen Eizellen und Embryonen mit konsekutiv höheren Schwangerschaftsraten berichtet (Ashkenazi et al., 1995; Beloosesky et al., 2000).

Außerdem spielen praktische Erwägungen eine Rolle: die hypophysäre Blockade ermöglicht eine gewisse Flexibilität bei der Ovulationsauslösung, so daß ein weniger engmaschiges ovarielles Monitoring erforderlich ist. Das bedeutet für Patientin und behandelndes Personal einen geringeren zeitlichen Aufwand (Tan, 1996) und leistet somit einen Beitrag zur Kostenreduktion der Behandlung (Sengoku et al., 1994). Hierbei konnte anhand einer wochentagsbezogenen Auswertung von Follikelpunktionen nachgewiesen werden, daß die IVF-Ergebnisse nicht negativ von einem flexibleren Ovulationsmanagement beeinflusst werden (Ben-Chetrit et al., 1997).

Das natürliche GnRH-Molekül ist ein in den mediobasalen Anteilen des Hypothalamus gebildetes Dekapeptid mit kurzer Halbwertszeit (2-5 min), das in pulsativer Form mit einer Frequenz von ca. 70-90 Pulsen pro Stunde in den hypophysären Pfortaderkreislauf freigesetzt wird und an spezifische Rezeptoren gonadotroper Zellen der Adenohypophyse bindet (Knobil, 1989). Dort entfaltet es zwei Wirkungen: Zum einen die minutenschnelle Freisetzung von LH und FSH aus den gonadotropen Zellen der Hypophyse und zum anderen die Induktion der Neusynthese beider Hormone. LH und FSH-Synthese sind dabei in denselben Zellen lokalisiert, wobei zyklusabhängige Verschiebungen dieser Funktionen angenommen werden. Die konsekutive Freisetzung von LH und FSH erfolgt ebenfalls in pulsativer Form, deren Frequenz mit der pulsatischen GnRH-Freisetzung korreliert (Clarke und Cummins, 1982) und zyklusabhängigen Modulationen durch die ovariellen Steroide unterliegt (Wildt, 1987). Für eine frequenzkodierte neuroendokrine hypophysäre Stimulation ist die kurze Halbwertszeit des GnRH von entscheidender Bedeutung, da die Einzelpulse nur dann als solche wahrgenommen werden können, wenn das stoßweise freigesetzte GnRH jeweils rasch wieder abgebaut wird.

GnRH-Analoga sind dem nativen GnRH strukturell nachempfunden, doch an einigen Schlüsselpositionen derart abgewandelt, daß sie eine 100 bis 200fach höhere Rezeptoraffinität besitzen und auch resistenter gegenüber enzymatischem Abbau sind (Behre et al., 1998). Hieraus resultiert ein völlig anderes Wirkungsprofil: Im Gegensatz zum körpereigenen GnRH ist die Rezeptorbindung der GnRH-a deutlich stabiler, was zu einem unphysiologischen Dauerstimulus an der hypophysären Membran führt. Dadurch kommt es zunächst zu einer überschießenden Reaktion der gonadotropen Zellen mit vermehrter Ausschüttung der LH- und FSH-Speicher, wobei Spitzenkonzentrationen im peripheren Blut innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Injektion erreicht werden. Dabei hält die Erhöhung der LH-Spiegel länger an als die FSH-Erhöhung. Bei fortgesetzter Zufuhr kommt es zu einem zunehmenden GnRH-Rezeptorverlust, einer verminderten intrazellulären Signaltransduktion und einer Abnahme der hypophysären Gonadotropinsynthese. Zudem konnte eine verminderte Bioaktivität des unter GnRH-a-Therapie zirkulierenden LH, sowie eine vermehrte

Produktion und Sekretion von LH- α -Untereinheiten nachgewiesen werden (Loumaye, 1990). Schließlich bleibt die Hypophyse gegenüber der stimulierenden Wirkung des endogenen GnRH refraktär. Dabei werden hypogonadotrope LH- und FSH-Konzentration innerhalb von ein bis zwei Wochen bei täglicher GnRH-a-Zufuhr erreicht (Broekmans et al., 1992). Östradiol und Progesteron-Konzentrationen zeigen ebenfalls einen initialen Anstieg mit anschließendem Abfall auf postmenopausale Werte innerhalb von einer Woche.

Da die hypophysäre Suppression bei den GnRH-a-Protokollen der ovariellen Stimulation bis in die Lutealphase hinein besteht, droht aufgrund des ausbleibenden LH-Anstiegs eine vorzeitige Luteolyse mit ungenügender sekretorischer Umwandlung des Endometriums. Daher ist eine medikamentöse Lutealphasenunterstützung der Patientinnen mit hCG oder Progesteron ab dem Tag der Follikelpunktion über mindestens 14 Tage, bei eingetretener Schwangerschaft über etwa 8 Wochen, erforderlich (Felberbaum et al., 1998).

Für die klinische Anwendung im Rahmen der kontrollierten ovariellen Stimulation stehen neben nasal und subcutan applizierbaren kurzwirksamen GnRH-Analoga Depot-Präparate zur Verfügung, die nach einmaliger Injektion zu einer langanhaltenden hypophysären Suppression führen. Pharmakologischen Studien zufolge wird die hypophysäre Suppression bei Verwendung von Depot-Präparaten im gleichen Zeitraum wie bei täglicher Applikation der Einzeldosen, nach etwa 1-2 Wochen erreicht, während erhebliche Unterschiede bezüglich der hypophysären Erholungszeit bestehen. Nach Applikation eines Depotpräparates reagiert die Hypophyse erst nach etwa 2 Monaten wieder mit einem Gonadotropinanstieg auf exogenes GnRH-a (GnRH-a-Test), während die hypophysäre Erholungszeit nach Absetzen eines kurzwirksamen Standardpräparates mit 7 Tagen angegeben wird (Porcu et al., 1994; 1995). Aus diesem Grund muß bei Depot-Präparaten mit einer Wirkdauer bis weit in die Lutealphase bzw. eine eintretende Schwangerschaft hinein gerechnet werden.

2.3.2.3. Stimulationsprotokolle unter Verwendung von GnRH-Agonisten

Die gebräuchlichsten GnRH-a-Protokolle der ovariellen Stimulation sind das *lange*, das *kurze* und das *ultrakurze Protokoll*.

Das *lange Protokoll* führt zu einer vollständigen hypophysären Suppression, wobei nach dem gebräuchlichsten Schema in der Mitte der Lutealphase des Vorzyklus mit der GnRH-a-Zufuhr begonnen wird. Eine Vereinfachung der Applikation stellen Depot-Präparate dar, welche nur eine einmalige Injektion der Gesamtdosis anstelle von täglichen Injektionen erforderlich macht. Dabei wird täglich eine definierte Menge des GnRH-a aus dem Depot freigesetzt,

welche in etwa der gebräuchlichen Tagesdosis nichtretadierter Präparate entspricht. Die wesentlichen Merkmale des *langen Protokolls* unter Verwendung eines GnRH-a-Depot-Präparates werden in **Abbildung 1** wiedergegeben.

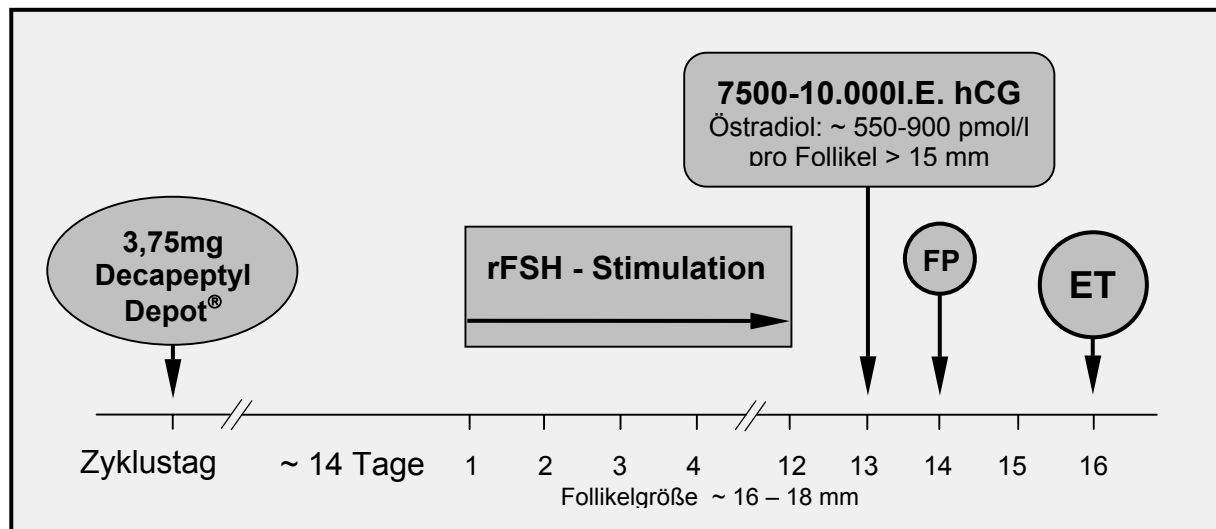


Abb. 1: Wesentliche Merkmale des *langen Protokolls* unter Verwendung eines GnRH-a-Depot-Präparates (abgewandelt nach FELBERBAUM et al. (2000)). Die Dauer der rFSH-Stimulation ist individuell unterschiedlich und wurde hier exemplarisch mit 12 Tagen angegeben. FP=Follikelpunktionstag; ET=Embryotransfertag.

Durch die langfristige hypophysäre Blockade ist das ovarielle Monitoring erleichtert und eine gewisse zeitliche Flexibilität bei der Ovulationsauslösung gegeben. Dadurch kann beispielsweise bei festgestellter grenzwertiger follikulärer Reife vor arbeitsfreien Tagen eine Punktion zugunsten einer vollständigeren Follikelreife noch etwas herausgezögert werden. Andererseits erfordert das *lange Protokoll* durch Beginn der hypophysären Desensibilisierung bereits im Vorzyklus eine längere Vorbereitungszeit, wobei zwischen Decapeptyl-Depot-Injektion und Follikelpunktion etwa 3 bis 4 Wochen liegen.

Dem *kurzen* und *ultrakurzen Protokoll* gemeinsam ist der Beginn der Applikation des GnRH-Analogons erst in der frühen Follikelphase des Stimulationszyklus.

Wegen des zweiphasigen Wirkungsprofils der GnRH-a kommt es zu einem frühfollikulären endogenen Anstieg von LH und FSH, der bereits für die ovarielle Stimulation ausgenutzt wird. Aufgrund dieses gemeinsamen Charakteristikums, welches im englischen Sprachraum als „flare-up“ (deutsch: Aufflackern) bezeichnet wird, werden das *kurze* und *ultrakurze Stimulationsprotokoll* nachfolgend, in Anlehnung an Felberbaum et al. (1998), zusammenfassend auch als *Flare-Protokolle* bezeichnet.

Das *ultrakurze Protokoll* stellt eine Variante des *kurzen Protokolls* dar. Während beim *kurzen Protokoll* das GnRH-a ab dem 1. Zyklustag bis zur Follikelpunktion verabreicht wird,

beschränkt sich dessen Anwendung beim *ultrakurzen Protokoll* auf den 2.-4. Zyklustag. Hinzu treten bei beiden Protokollen tägliche Gonadotropininjektionen ab dem 3. Zyklustag. Die **Abbildung 2** skizziert die wesentlichen Merkmale des *ultrakurzen Protokolls*.

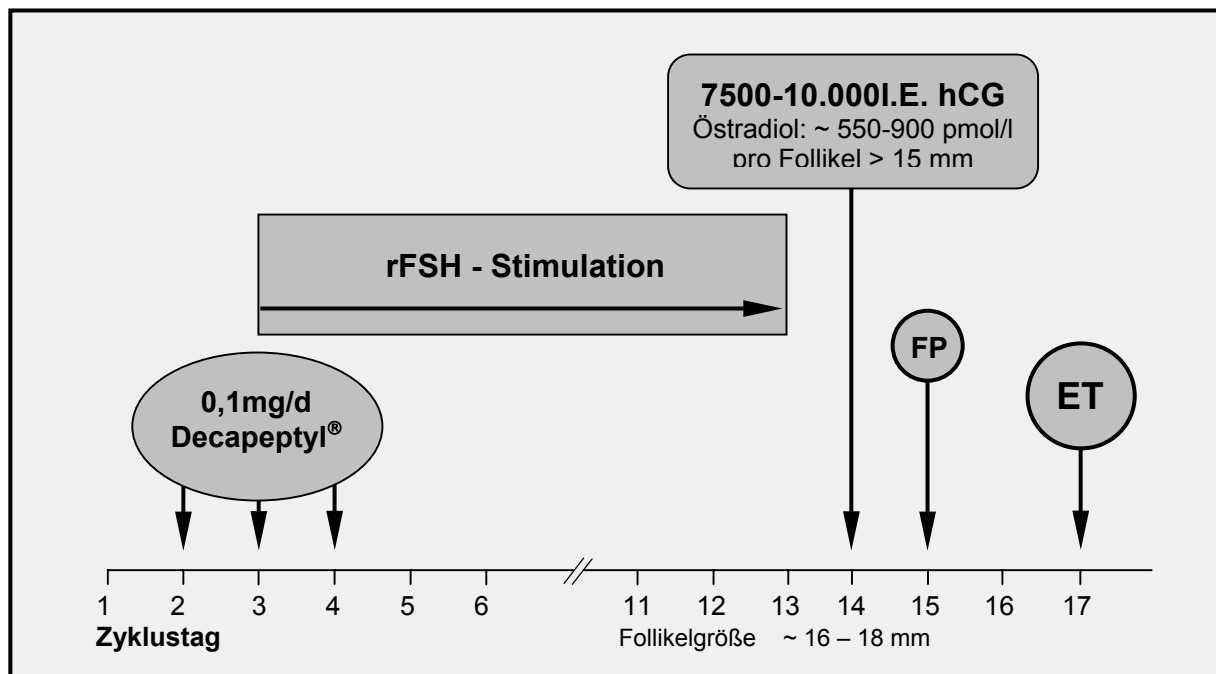


Abb. 2: Wesentliche Merkmale des *ultrakurzen Protokolls* (abgewandelt nach FELBERBAUM et al. (2000)). Die Dauer der rFSH-Stimulation ist individuell unterschiedlich und wurde hier exemplarisch mit 11 Tagen angegeben. FP=Follikelpunktionstag; ET=Embryotransfertag

Beim *kurzen Protokoll* wird neben dem „Flare-Effekt“ die in der zweiten Hälfte der Follikelphase einsetzende hypophysäre Suppression genutzt, um den endogenen LH-Anstieg zu verhindern.

Aufgrund der Annahme, daß die hypophysäre Suppression beim *ultrakurzen Protokoll* von kürzerer Dauer ist als bei den anderen Stimulationsprotokollen, muß der Zeitpunkt der Follikelpunktion sehr exakt festgelegt werden, um einen vorzeitigen LH-Anstieg zu vermeiden. Hierzu ist eine engmaschige Überwachung der Follikelreifung erforderlich. Damit ist der zeitliche Rahmen zur Ovulationsauslösung enger vorgegeben, wodurch Follikelpunktionen auch an arbeitsfreien Tagen erfolgen müssen.

Aus den unterschiedlichen Behandlungsstrategien des *langen Protokolls* und der *Flare-Protokolle* resultieren verschiedene Effekte auf das Ergebnis einer Stimulationsbehandlung und die Auffassungen über Vor- und Nachteile der jeweiligen Protokolle differieren.

Flare-Protokolle sollen sich besonders bei Patientinnen bewähren, die in vorangegangenen Stimulationszyklen eine unzureichende ovarielle Antwort gezeigt haben (Tan, 1996; Tasdemir et al., 1996).

Weiterhin wird von einer niedrigeren Stimulationsdauer und einem geringerem FSH-Verbrauch gegenüber *langen Stimulationsprotokollen* berichtet (Dirnfield et al., 1991; Ron-El et al., 1992; Bhattacharya und Templeton, 1998). Dieses wird darauf zurückgeführt, daß die endogene GnRH-a-induzierte Freisetzung hypothalamischer Gonadotropine bei den *Flare-Protokollen* bereits für den Anschlag des ovariellen Follikelwachstums mit ausgenutzt werden kann, während bei *langen Protokoll* die endogene Gonadotropinsekretion zu Beginn der Stimulation bereits maximal supprimiert ist.

Weitgehend anerkannt ist, daß mit *kurzen Protokollen* ein vorzeitiger LH-Anstieg ebenso effektiv verhindert werden kann wie mit *langen Protokolle*. Diese Tatsache ist jedoch für das *ultrakurze Protokoll* nicht hinreichend akzeptiert, wie z.B. der Ausschluß *ultrakurzer Protokolle* von Meta-Analysen der verschiedenen Stimulationsprotokolle verdeutlicht (Bhattacharya und Templeton, 1998). Allerdings konnten einige Untersucher einen weit über die Applikationsdauer des GnRH-Analogons hinausreichende LH-Suppression beim *ultrakurzen Protokoll* nachweisen (Sungurtekin und Jansen, 1995; Ron-El et al., 1998).

Schließlich ist strittig, ob der initiale endogene Gonadotropinanstieg bei Stimulation nach einem *kurzen oder ultrakurzen Protokoll* nicht einen negativen Einfluß auf die follikuläre Entwicklung hat. Untersuchungen von Stanger und Yovich (1985) und Howles et al. (1986), die einen negativen Effekt hoher LH-Spiegel in der Follikelphase auf die follikulären Reifungsprozesse nachweisen konnten, stützen diesen Verdacht. Auch vor temporär erhöhten Progesteronkonzentrationen in der „Flare-Phase“ wurde gewarnt (Sims et al., 1994).

In diesem Zusammenhang wurde von einer geringeren Anzahl gewonnener Follikel und Eizellen sowie geringeren Fertilisierungs- und Schwangerschaftsraten nach Stimulation mit *Flare-Protokollen* (Loumaye et al., 1989; Tan et al., 1992a; Daya, 2000) berichtet. Andere Autoren hingegen konnten derartige Unterschiede zwischen *langen* und *Flare-Protokollen* nicht feststellen (Bhattacharya und Templeton, 1998; Agrawal et al., 2000).

2.3.3. Komplikationen der Behandlung mit IVF / ICSI

Wie nahezu jede medizinische Behandlung sind auch IVF und ICSI mit typischen Risiken und Problemen behaftet, über die die Patientin vor Beginn der Behandlung aufgeklärt werden muß.

Infolge einer Behandlung mit IVF/ICSI besteht ein erhöhtes Risiko von Mehrlingschwangerschaften. Nach der offiziellen Statistik des Deutschen IVF-Registers (DIR) aus dem Jahr 2000 betrug der Anteil von Mehrlingsschwangerschaften (überwiegend Zwillingschwangerschaften) von allen nach IVF/ICSI eingetretenen Schwangerschaften rund 17% (DIR, 2000). Damit vergesellschaftet ist auch eine erhöhte Anzahl von Kaiserschnittentbindungen nach vorangegangener IVF (Diedrich et al., 1998).

Eine Hauptkomplikation der vaginalen ultraschallgestützten Follikelpunktion stellt die Auslösung einer vaginalen Blutung dar, die bei etwa 4 von 1000 Punktionen auftritt (DIR, 2000), noch wesentlich seltener sind die iatrogene Darmperforation und Peritonitis.

Eine Komplikation der hochdosierten Gonadotropinbehandlung kann sich in der Entwicklung eines Überstimulationssyndroms äußern. Dieses wird nach Beendigung der ovariellen Stimulation durch die externe Gabe von humanem Choriongonadotropin (hCG) zur Ovulationsinduktion ausgelöst.

Die Pathogenese des Überstimulationssyndroms ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Man geht jedoch davon aus, daß mit der abschließenden Reifeinduktion vasoaktive Substanzen von den Follikeln in den Kreislauf freigesetzt werden, welche eine erhöhte Permeabilität lokaler und systemischer Gefäße bewirken. Als pathogenetisch bedeutsam wird dabei die Rolle von vasoendothelalem Wachstumsfaktor (VEGF), verschiedenen Interleukinen, aber auch von Prorenin und Angiotensin II diskutiert, welche in hohen Konzentrationen in der Follikelflüssigkeit reifer Follikel nachweisbar sind (Rizk und Smitz, 1992; Agrawal et al., 1998; Pellicer et al., 1999). Die Folge ist eine Flüssigkeitsverschiebung von intra- nach extravasal mit erhöhtem Thromboserisiko und blanden klinischen Symptomen wie Übelkeit und Durchfall bis hin zu schweren Formen des Überstimulationssyndroms mit Bildung von Aszites, Pleura- und Perikardergüssen und der Entwicklung eines Volumenmangelschocks. Die WHO-Klassifikation von 1973 (**Tab. 3**) unterteilt das Überstimulationssyndrom in drei Schweregrade. Es ist davon auszugehen, daß nahezu jeder IVF-Stimulationszyklus eine „milde“ Überstimulation ersten Grades zur Folge hat und keine echte Komplikation darstellt (Rizk und Smitz, 1992).

Risikofaktoren für die Entwicklung eines höhergradigen Überstimulationssyndroms sind eine große Anzahl entwickelter Follikel und ein hoher Serumöstradiolspiegel am Tag der Ovulationsauslösung.

Zur adäquaten Gonadotropin-Dosierung und zur Vermeidung schwerer Komplikationen ist ein vernünftiges Monitoring der ovariellen Reaktion auf die Stimulationsbehandlung notwendig. Hierzu gehören eine sonografische Überwachung des follikulären Wachstums und regelmäßige Kontrollen der Serumöstradiolspiegel.

Tab. 3: Schweregrade des Überstimulationssyndroms
(nach WHO-Definition von 1973 (Keck et al., 1997))

Grad I:	Ovargröße < 6 cm; geringer Aszites; Östradiol im Serum < 5500 pmol/l; keine klinischen Symptome
Grad II:	Ovargröße < 12 cm; mäßiger Aszites; Östradiol im Serum < 18000 pmol/l; klinische Symptomatik: abdominales Spannungsgefühl, Übelkeit, Erbrechen
Grad III:	Ovargröße > 12 cm; reichlich Aszites; Pleuraerguß; starke klinische Symptomatik: Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, akutes Abdomen; Paraklinik: Hämokonzentration, Hypovolämie,

Präventiv für die Entwicklung eines Überstimulationssyndroms soll sich die möglichst vollständige Punktion der nachweisbaren Follikel auswirken. Bei Vorliegen von Risikofaktoren kann auch der Abbruch der Gonadotropinstimulation und das Verschieben der Ovulationsinduktion durch hCG um 1-2 Tage schwere Komplikationen verhindern (Sher et al., 1993). Ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Überstimulationssyndroms trotzdem sehr groß, so sollte auf den nachfolgenden Embryonentransfer verzichtet werden, da eine eingetretene Schwangerschaft die Symptome durch endogen freigesetztes hCG verstärkt. In der internationalen Fachwelt wird in diesen Fällen eine Kryokonservierung der erzeugten Embryonen zum Zwecke eines späteren Transfers empfohlen (Rizk und Smitz, 1992). Dieses Vorgehen ist in Deutschland aufgrund der geltenden Bestimmungen des Embryonenschutzgesetzes verboten. Allerdings dürfen Pronukleusstadien kryokonserviert werden, in denen die Verschmelzung des männlichen und weiblichen Vorkernes noch nicht erfolgt ist (Diedrich et al., 1998).

2.4. Das Syndrom Polyzystischer Ovarien

Von den verschiedenen bekannten ovariellen Funktionsstörungen, die nach WHO-Kriterien in 7 Hauptgruppen eingeteilt werden, soll hier nur auf das Syndrom polyzystischer Ovarien (Gruppe IIb nach WHO) eingegangen werden, da es am häufigsten auftritt und ein wesentlicher Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen ist.

Erstmals beschrieben Stein und Leventhal 1935 ein Syndrom, welches durch große polyzystische Ovarien mit den klinischen Symptomen Amenorrhoe, Hirsutismus und

Adipositas gekennzeichnet war (Stein und Leventhal, 1935). Histologisch fielen an den Ovarien eine Verdickung der *Tunica albuginea* auf sowie multiple subcapsulär gelegene Follikel unterschiedlicher Reifestadien, die eine Hyperplasie der *Theca interna* aufwiesen. Weiteres Charakteristikum war das Fehlen von *Corpus-luteum*-Strukturen. Es handelt sich hierbei um das „klassische“ Syndrom polyzystischer Ovarien (PCOS) im engeren Sinne, wobei nach heutigem Verständnis dieses Konzept erweitert werden muß.

Heute ist weitgehend akzeptiert, daß es sich beim Polyzystischen-Ovar-Syndrom um ein heterogenes Krankheitsbild handelt, bei dem neben dem sonografischen Bild polyzystischer Ovarien eine Vielzahl typischer endokrinologischer und klinischer Veränderungen beobachtet werden kann, die in verschiedener Ausprägung und Kombination vorhanden sein können. Der klassische von Stein und Leventhal beschriebene Symptomenkomplex stellt dabei eine Extremvariante dieses Krankheitsbildes dar.

Das sonografische Bild zeichnet sich durch 1,5 bis 2fach vergrößerte Ovarien mit einer Verdichtung des ovariellen Stromas sowie über 10 nachweisbaren Follikeln von 2-10 mm Durchmesser auf beiden Seiten aus (de Geyter und Schneider, 1994). Häufig, sind diese Follikel, wie von Stein und Leventhal beschrieben (Stein und Leventhal, 1935), in der Peripherie angeordnet. Die kleinzystischen Veränderungen können jedoch auch in diffuser Verteilung im ovariellen Stroma vorliegen. Dieses wird besonders bei sonst asymptomatischen Patientinnen beobachtet.

Polyzystische Ovarien sind ein häufiger sonografischer Befund, der bei etwa 22% der gesunden Frauen einer Normalbevölkerung im reproduktiven Alter nachweisbar ist, ohne daß dieser Befund klinisch relevant ist (Polson et al., 1988).

Nach heutiger Auffassung handelt es sich bei sonografisch nachweisbaren polyzystischen Ovarien ohne weitere klinische Auffälligkeiten (PCO) und dem Vollbild des Polyzystischen-Ovar-Syndroms mit Zyklusanomalien, Akne oder Hirsutismus (PCOS) um verschieden starke Ausprägungen einer ähnlichen zugrunde liegenden ovariellen Störung (Homburg, 1996; Engmann et al., 1999).

Eine zu beobachtende familiäre Häufung läßt den Schluß auf eine genetische Komponente bei der Entstehung des PCOS zu. Es wurde ein autosomal dominanter Erbgang postuliert, wobei die männlichen Träger des für das klinische Erscheinungsbild verantwortlichen Defektes am Enzym Cytochrom P-450c 17 von einer mit einer frühen Alopezie einhergehenden Hyperandrogenämie betroffen sind (Homburg, 1996).

Typische endokrinologische Befunde des PCOS sind eine Hyperandrogenämie, erhöhte LH-Spiegel und normale bis leicht erniedrigte FSH-Spiegel. Bei etwa 50% der Frauen mit

polyzystischen Ovarien resultiert daraus eine Verschiebung der LH-FSH-Ratio zugunsten des LH (Legro, 1998). Beim Vorliegen einer Hyperandrogenämie finden sich meist erhöhte Spiegel von freiem- und Gesamttestosteron mit erniedrigten SHBG-Serumspiegeln, jedoch auch erhöhte Androstendionspiegel, seltener eine DHEAS-Erhöhung. Hyperinsulinämie und erhöhte IGF-1-Spiegel werden ebenfalls häufig beobachtet (Leidenberger, 1998b).

Die klinische Ausprägung des PCO-Syndroms ist variabel und im wesentlichen Ausdruck einer Hyperandrogenämie. Sie kann mit Hirsutismus, Akne, Amenorrhoe und einer Adipositas vom männlichen Verteilungstyp einhergehen. Nach Untersuchungen von Kiddy et al. (Kiddy et al., 1992) ist das klinische Erscheinungsbild beim Vorliegen sonografisch nachweisbarer polyzystischer Ovarien entscheidend vom Körpergewicht abhängig: Mit zunehmendem Körpergewicht können sich bei zuvor normalgewichtigen asymptomatischen Frauen schließlich Zyklusstörungen, Akne und Hirsutismus einstellen. Umgekehrt sind diese Symptome nach diätetischen Maßnahmen und Reduktion des Körpergewichtes wieder reversibel.

Von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese polyzystischer Ovarien ist ein lokaler oder systemischer Androgenexzeß, der die typische ovarielle Morphologie hervorruft (Leidenberger, 1998b). Das vermehrte Androgenaufkommen trifft in den Granulosazellen auf eine insuffiziente Aromatasekapazität, die teilweise durch die Hemmung der Aromatase durch Androgene selbst (Breckwoldt, 1989), teilweise durch eine eingeschränkte intrafollikuläre FSH-Passage durch die verdickte Basalmembran der Follikel bedingt ist (Leidenberger, 1998b). Das Aromatasedefizit führt innerhalb der Follikel zu einem relativen Östrogenmangel bei gleichzeitigem Androgenüberschuß, der für die Reifung der Follikel schwerwiegende Folgen hat: sie werden atretisch oder stagnieren in ihrer Entwicklung. Morphologischer Ausdruck dessen sind die multipel persistierenden Follikel verschiedener Reifestadien, die sich noch in Entwicklung oder schon auf dem Weg in die Atresie befinden (Breckwoldt, 1989). Beim Vollbild des PCO-Syndroms kommt es selten zur Ausreifung eines dominanten Follikels, weshalb die Zyklen betroffener Patientinnen anovulatorisch sind und keine Gelbkörper in den Ovarien nachweisbar sind.

Bei Patientinnen mit erhöhtem LH-Spiegel unterhält dieser über die thekale Androgenproduktion den ovariellen Androgenexzeß. Ursache für die LH-Erhöhung ist eine erhöhte LH-Pulsfrequenz und -amplitude (Berga und Daniels, 1991; Taylor und Hall, 1996).

Bei übergewichtigen Patientinnen mit PCOS kommen 2 Mechanismen, die zu einer Androgenerhöhung führen, in Frage: 1.) eine verstärkte Aromatisierung systemischer Androgene im peripheren Fettgewebe zu Östron, wobei die tonisch erhöhten Östronspiegel über positive Feedback-Mechanismen die gesteigerte hypophysäre LH-Freisetzung

unterhalten (Breckwoldt, 1989); 2.) die häufig bei adipösen Patientinnen mit PCO beobachteten erhöhten Insulinspiegel (Evans et al., 1988; Franks et al., 1998), welche zusammen mit erhöhten IGF-I-Spiegeln die thekale Androgensynthese synergistisch mit LH stimulieren (Barbieri et al., 1988). Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen hohen Insulinspiegeln und niedrigen SHBG-Spiegeln bei Patientinnen mit PCOS nachgewiesen werden (Nestler et al., 1991), wodurch der Anteil an freiem und damit biologisch aktivem Testosteron steigt.

Zusammenfassend ist die Trias aus Übergewicht, Hyperinsulinämie und Hyperandrogenämie hauptverantwortlich für die Pathogenese des PCO-Syndroms (Leidenberger, 1998b). Dabei kann jeder der Faktoren unabhängig voneinander auftreten, sie können sich aber auch gegenseitig bedingen, so daß das PCO-Syndrom als gemeinsamer Endpunkt der Entwicklung unterschiedlicher ursächlicher Störungen betrachtet werden kann (Acién et al., 1999).

Die häufige Assoziation des PCO-Syndroms mit Übergewicht und einer peripheren Insulinresistenz führt zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen und macht diese endokrine Störung über den gynäkologischen Symptomenkomplex hinaus bedeutsam auch für internistische und ernährungswissenschaftliche Fachgebiete (Homburg, 1996; Guzick, 1998).

2.5. Die hochdosierte Gonadotropintherapie bei Patientinnen mit PCO und PCOS

Die hochdosierte Gonadotropinstimulation von Patientinnen mit sonografisch nachweisbaren polyzystischen Ovarien zeichnet sich durch eine Reihe von Besonderheiten aus, die in ähnlicher Weise bei Patientinnen mit (PCOS) und ohne begleitende endokrine Störungen (PCO) beobachtet werden können.

Patientinnen mit PCOS benötigen meist höhere FSH-Einstiegsdosen, um ein Follikelwachstum anzuregen, rekrutieren häufig eine größere Follikelkohorte und zeigen im weiteren Verlauf oftmals eine überschießende ovarielle Reaktion (Hardy und Hornstein, 1995). Das führt zu einer durchschnittlich höheren Anzahl entwickelter Follikel und gewonnener Eizellen, jedoch ist der Anteil reifer Eizellen geringer als bei Patientinnen mit unauffälligen Ovarien, so daß keine höheren Schwangerschaftsraten resultieren (Buyalos und Lee, 1996; Grochowski et al., 1997; Ludwig et al., 1999). Typisch sind auch überdurchschnittlich hohe Sexualhormonkonzentrationen bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien unter der ovariellen Stimulation (Volpe et al., 1991), bedingt durch eine erhöhte Gonadotropin-Sensitivität der Granulosa- und Thekazellen (Lanzzone et al., 1998).

Aufgrunddessen besteht bei diesen Patientinnen auch ein besonderes Risiko ein höhergradiges Überstimulationssyndrom zu entwickeln (Dale et al., 1991; Berg et al., 1994; Hardy und Hornstein, 1995; Buyalos und Lee, 1996).

Durch die Erfahrungen mit der ovariellen Stimulation von Patientinnen mit polyzystischen Ovarien setzt sich zunehmend die Erkenntnis durch, daß auch sonst asymptomatische Patientinnen ohne Hyperandrogenämie (PCO) in ähnlicher Weise wie Patientinnen mit PCOS auf die ovarielle Stimulationsbehandlung reagieren (Suikkari et al., 1995; Franks, 1997; Engmann et al., 1999). Auch wächst die Einsicht, daß polyzystische Ovarien, ob mit oder ohne begleitende endokrine Auffälligkeiten und klinische Symptomatik verschiedene Ausprägungen desselben Krankheitsbildes darstellen (Homburg, 1996; Engmann et al., 1999), wobei es gleichzeitig auch Hinweise dafür gibt, daß den unterschiedlichen Erscheinungsformen verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen (Yong et al., 1997).

Bislang sind Untersuchungen aus IVF-Programmen über den Behandlungserfolg bei Patientinnen mit PCO gegenüber jenen mit PCOS deutlich in der Minderheit. Hinzu kommen wechselnde Definitionen und Auswahlkriterien in den verschiedenen Studien, die deren Bewertung insgesamt erschweren.

3. ZIELSTELLUNG

Die vorliegende Untersuchung basiert auf klinischen Daten, die während des Routineprogramms zur IVF und ICSI zwischen November 1997 und Mai 1999 im Funktionsbereich Reproduktionsmedizin der Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena erhoben wurden. Die untersuchten Daten stammen von Stimulationszyklen nach dem Schema eines *ultrakurzen* und eines *langen Stimulationsprotokolls* zur Vorbereitung auf eine IVF oder ICSI. Die behandelten Patientinnen wurden nach sonografischen und endokrinologischen Kriterien 3 verschiedenen Gruppen zugeordnet: einer Kontrollgruppe mit unauffälligen Ovarien und zwei Gruppen, die durch das Vorliegen polyzystischer Ovarien ohne (PCO) und mit begleitender Hyperandrogenämie (PCOS) charakterisiert waren.

Die statistische Auswertung dieser Daten erfolgt nach zwei Gesichtspunkten:

1.) Vergleich des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*

Dabei stehen folgende Fragen im Mittelpunkt:

- Ist die hypophysäre Suppression beim *ultrakurzen Protokoll* zur Vermeidung eines vorzeitigen LH-Anstieges ausreichend?
- Unterscheiden sich Stimulationsdauer und FSH-Gesamtverbrauch voneinander?
- Sind Qualität und Anzahl der punktierten Follikel und gewonnenen Eizellen, sowie die resultierenden Schwangerschaftsraten abhängig vom eingesetzten Stimulationsprotokoll?
- Welches Stimulationsprotokoll führt bei Patientinnen mit PCO und PCOS zu besseren Ergebnissen?

2.) Vergleich der erhobenen Zyklusdaten und der Schwangerschaftsraten nach IVF / ICSI zwischen Patientinnen mit (PCO- und PCOS-Gruppe) und ohne (Kontrollgruppe) polyzystische Ovarien

Dabei sind folgende Fragen von Interesse:

- Sind Stimulationsdauer und FSH-Bedarf von Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien unterschiedlich?
- Welches sind die herausragenden Unterschiede der ovariellen Reaktion zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien?
- Unterscheiden sich Anzahl und Qualität der punktierten Follikel und gewonnenen Eizellen sowie die resultierenden Schwangerschaftsraten zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien voneinander?

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1. Untersuchte Daten

In der vorliegenden Arbeit wurden die Stimulationszyklen von insgesamt 91 Patientinnen untersucht, die zwischen November 1997 und Mai 1999 eine kontrollierte Überstimulation zur Vorbereitung auf eine IVF oder ICSI erhielten. Die Behandlung erfolgte ambulant im Funktionsbereich Reproduktionsmedizin der Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität in Jena. Zu Beginn der Datenerhebung von November 1997 bis Juli 1998 wurde vermehrt nach dem *ultrakurzen Protokoll* stimuliert und nach diesem Zeitraum bis auf wenige Ausnahmen wieder zur Stimulation nach dem *langen Protokoll* übergegangen, wobei die Datenerfassung bis einschließlich Mai 1999 erfolgte.

Da die Patientinnen bei ausbleibender Schwangerschaft mehrere Stimulationszyklen hintereinander - bis maximal 3 - durchlaufen konnten, beläuft sich die Gesamtzahl der ausgewerteten Stimulationszyklen auf 165 (94 Zyklen nach dem *ultrakurzen* und 71 nach dem *langen Protokoll*). Einen Überblick über die Gruppengrößen verschafft **Tabelle 4**.

Tab.4: Anzahl ausgewerteter Stimulationszyklen

	<i>ultrakurzes Protokoll</i>	<i>langes Protokoll</i>
Kontrolle (n = 39)*	44	27
PCO (n = 24)*	28	22
PCOS (n = 28)*	22	22
Gesamtsumme	94	71

*n = Anzahl der Patientinnen

Die Charakterisierung der einzelnen Patientinnengruppen bezüglich ihrer gruppenspezifischen Merkmale und anamnestischer Daten erfolgt im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit.

Sämtliche anamnestische, klinische und paraklinische Daten wurden im Funktionsbereich Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik in Jena erhoben. Ausnahmen stellten die Hysterosalpingografie zum Ausschluß einer tubaren Ursache der Sterilität sowie die laborchemische Analyse von Serumproben dar, welche durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie bzw. das Institut für Laborchemie des Klinikums Jena durchgeführt wurden.

Die Indikationsstellung zur Durchführung der IVF oder ICSI erfolgte unter Berücksichtigung der erhobenen Befunde.

Alle Untersuchungsergebnisse wurden in den jeweiligen Patientenakten dokumentiert und konnten diesen zur Auswertung entnommen werden.

4.1.1. Erhebung der Basalwerte und anamnestische Daten

Bei allen Patientinnen wurde vor Therapiebeginn im Rahmen der allgemeinen Voruntersuchungen neben anamnestischen Daten ein basaler Hormonstatus zum Zeitpunkt der mittleren Follikelphase (5.-8. Zyklustag) erhoben, ergänzt durch eine Progesteronbestimmung in der Lutealphase (**Tab. 5**).

Aus Größe und Gewicht wurde für jede Patientin der Body-Mass-Index (BMI) berechnet: $BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / (\text{Körpergröße (m)})^2$.

Eine initiale Vaginalsonografie diente der Detektion polyzystischer Ovarien, die durch das Bild vergrößerter Ovarien mit Nachweis von mindestens 10 Follikeln zwischen 2 und 10 mm Durchmesser gekennzeichnet sind.

Tab. 5: Anamnese und Befunde der Basisuntersuchungen

Anamnese	Alter Dauer des Kinderwunsches Gewicht und Größe Geburtsanamnese Zyklusanamnese
Untersuchungsbefunde	Vaginalsonografie Hysterosalpingografie/ Chromopertubation Befunde andrologischer Untersuchungen des Partners
Hormonanalysen	Östradiol, Progesteron, FSH, LH Androstendion, freies Testosteron, SHBG DHEAS Prolaktin TSH

Die Referenzbereiche der analysierten Hormone nach den verwendeten Bestimmungsmethoden des Instituts für Klinische Chemie der FSU Jena werden für den basalen Hormonstatus in **Tabelle 6** dargestellt.

Tab. 6: Referenzbereiche und Einheiten der untersuchten Serumhormone

Parameter	Einheit	Referenzbereich	Zeitpunkt der Abnahme
Östradiol	pmol/l	n.n.-976 *	Follikelphase
Progesteron	nmol/l	10,4-123	Lutealphase
FSH	IU/l	4-13	Follikelphase
LH	IU/l	1-18	Follikelphase
Androstendion	nmol/l	0,35-10,3	Follikelphase
freies Testosteron	pmol/l	1,56-6,48	Follikelphase
SHBG	nmol/l	18-114	Follikelphase
DHEAS	µmol/l	0,95-11,7	Follikelphase
Prolaktin	mIU/l	34-580	Follikelphase
TSH	mIU/l	0,35-5,5	Follikelphase

*n.n.=nicht nachweisbar

4.1.2. Gruppenzuordnung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Berücksichtigung der hormonellen Ausgangsbefunde sowie des Befundes der Vaginalsonografie der Patientinnen. Polyzystische Ovarien wurden definiert als Vorliegen multipler (>10) kleinzystischer Strukturen im ovariellen Stroma von 2-10 mm Durchmesser. Patientinnen mit hypogonadotroper Ovarialinsuffizienz, Hyperprolaktinämie oder Schilddrüsendysfunktion wurden dabei aufgrund zu niedriger Fallzahlen nicht in die Auswertung einbezogen.

Der **Kontrollgruppe** wurden Frauen mit sonomorphologisch unauffälligen Ovarien und ebenfalls unauffälligen basalen Hormonspiegeln zugeordnet.

Bei den Patientinnen der **PCO**-Gruppe waren sonografisch polyzystische Ovarien nach o.g. Kriterien mit unauffälligem Basishormonstatus nachweisbar.

Der **PCOS**-Gruppe wurden Patientinnen zugeordnet, die neben polyzystischen Ovarien eine Erhöhung mindestens eines Androgens (Androstendion oder freies Testosteron) aufwiesen, jedoch keine isolierte DHEAS-Erhöhung.

4.2. Stimulationsbehandlung im IVF-Programm

Patientinnen, die nach dem *ultrakurzen Protokoll* stimuliert wurden, injizierten sich vom 2. bis zum 4. Zyklustag in 24-stündigen Abständen je eine Fertigampulle Triptorelin 0,1 mg (Decapeptyl 0,1 mg®, Ferring) subcutan.

Bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* erfolgte zwischen dem 21. und 23. Tag des Vorzyklus die einmalige intramuskuläre Injektion von 3,75 mg retadierten Triptorelin (Decapeptyl Depot®, Ferring).

Zur ovariellen Stimulation wurde rekombinantes FSH (Puregon 50IE/100IE®, Organon oder Gonal-F 75/150®, Serono) eingesetzt, welches sich die Patientinnen selbst subcutan injizierten.

Patientinnen, die nach dem *ultrakurzen Protokoll* stimuliert wurden, begannen ab dem 3. Zyklustag mit der täglichen Injektion von rekombinanten FSH, Patientinnen mit Stimulation nach dem *langen Protokoll* kurz nach Einsetzen der Periodenblutung, wobei der zeitliche Abstand individuell variabel war.

Die Festlegung der Einstiegsdosis erfolgte nach klinischen Erfahrungswerten und geschätztem individuellen Bedarf. Diese lag unabhängig vom angewendeten Protokoll zwischen 150 und 225 IE FSH täglich und wurde über die ersten 7 Tage konstant gehalten. Am 8. Spritzentag erfolgte die sonografische Kontrolle der Ovarien mit Bestimmung von Follikelanzahl und -größe, sowie die Messung des Serumöstradiol-, LH- und Progesteronspiegels. Angepaßt an die individuelle ovarielle Reaktion erfolgte die weitere FSH-Dosierung sowie engmaschige sonografische und laborchemische Kontrollen.

Bei Nachweis einer genügenden Anzahl reifer Follikel (mindestens 3 mit einem Durchmesser von 16-18 mm) und einer ausreichenden Östradiol-Reaktion (Plasmaspiegel von 550-900 pmol/l pro Follikel mit einem Durchmesser über 15 mm) erfolgte die Ovulationsauslösung mit 7500-10000 IE hCG subcutan. Der Abstand der hCG- zur letzten FSH-Injektion variierte zwischen 12 und 36 Stunden und wurde bei „low-respondern“ kürzer gewählt. Die hCG-Injektion erfolgte 36 Stunden vor der geplanten Follikelpunktion.

Die gewonnenen Eizellen wurden mittels IVF oder ICSI inseminiert. In der Regel erfolgte der Transfer von bis zu 3 Embryonen in den Uterus je nach Reife der gewonnenen Eizellen 48-72 Stunden nach der Follikelpunktion.

Die Unterstützung der Lutealphase erfolgte durch Gabe eines Progesteronpräparates (Utrogest®, Kade, 3 x 200 mg/die) oral oder vaginal vom Tage der Follikelpunktion an über mindestens 14 Tage und bei eingetretener Schwangerschaft bis maximal zur 12. Schwangerschaftswoche. Zusätzlich wurde perkutan ein östradiolhaltiges Gel (Gynokadin® Gel, Kade, 1 x 2,5 g/die) über mindestens 14 Tage bis 8 Wochen bei eingetretener Schwangerschaft verabreicht.

4.3. Untersuchte Parameter

4.3.1. Charakterisierung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*

Der Charakterisierung der beiden Stimulationsprotokolle diene die Feststellung von Stimulationsdauer, FSH-Gesamtverbrauch, FSH-Spiegel am Follikelpunktionstag und Ausmaß der LH-Suppression am Follikelpunktions- und Embryotransfertag. Da kein LH-Schwellenwert, oberhalb dessen ein negativer Einfluß auf die Follikelreifung eintritt, bekannt ist, erfolgte eine qualitative Auswertung mit der Unterscheidung zwischen Konzentrationen oberhalb und unterhalb der Nachweisgrenze nach der im Universitätsklinikum Jena angewendeten Analyseverfahren.

4.3.2. Hormonelle Untersuchungen

Einen Überblick über die untersuchten Hormonspiegel und den Zeitpunkt der Probenentnahme gibt **Tabelle 7**.

Tab. 7: Durchgeführte Serumhormonanaysen

Parameter	Basisuntersuchung*	Follikelpunktionstag*	Embryotransfertag*
FSH	ja	ja	n.d.
LH	ja	ja	ja
Östradiol	n.a.	ja	ja
Progesteron	n.a.	ja	ja
Androstendion	ja	ja	n.d.
Freies Testosteron	ja	ja	n.d.
SHBG	ja	ja	n.d.
DHEAS	ja	n.a.	n.d.
Prolaktin	n.a.	n.d.	n.d.
TSH	n.a.	n.d.	n.d.

*: ja: ausgewertet, n.a.: nicht ausgewertet, n.d.: nicht durchgeführt; Basisuntersuchung: basaler Hormonstatus (vgl. Kap. 4.1.1.)

4.3.3. Klinische Daten

Die ausgewerteten klinischen Daten werden in **Tabelle 8** dargestellt.

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurden neben den Hormonanalysen des Follikelpunktions- und Embryotransfertages noch die Anzahl gewonnener Follikel und Eizellen, die Implantationsraten der übertragenen Embryonen sowie die klinischen Schwangerschaften pro erfolgtem Embryonentransfer zum Vergleich herangezogen. Neben dem positiven Nachweis von β -hCG im Serum war hierbei der Nachweis eines Fruchtsacks im Ultraschall zwingend für den Beweis einer eingetretenen Schwangerschaft.

Tab. 8: Untersuchte klinische Parameter

Untersuchte Parameter	Kriterien
Grad der Überstimulation	am Follikelpunktionstag: <ul style="list-style-type: none">• Ovargröße• Aszites• Östradiolserumspiegel• Klinik
Anzahl gewonnener Follikel	
Anzahl gewonnener Eizellen	
Follikuläre Reife	Quotienten aus <ul style="list-style-type: none">• Östradiolserumspiegel am FP• Anzahl gewonnener Eizellen und <ul style="list-style-type: none">• Anzahl punktierter Follikel
Endometriumdicke am Follikelpunktionstag	
Implantationsraten	Anteil der Embryonen, die zu einer Schwangerschaft führten von allen übertragenen Embryonen

Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine Dokumentation morphologischer Qualitätsmerkmale der gewonnenen Eizellen erfolgte, wurden zur Bewertung des Reifeszustandes der punktierten Follikel die Quotienten aus Follikelzahl und Östradiolserumkonzentration am Follikelpunktionstag sowie aus Follikelzahl und Anzahl gewonnener Eizellen berechnet.

Zur Interpretation der Schwangerschaftsraten erfolgte gruppenweise die Berechnung von Implantationsraten aus der Gesamtzahl aller übertragenen Embryonen der jeweiligen Gruppe und der Anzahl daraus resultierender Schwangerschaften.

Als ein meßbarer endometrialer Faktor wurde die sonografisch bestimmte Endometriumdicke am Tage des Embryotransfers in die Auswertung einbezogen.

Zur Bewertung des Ausmaßes der ovariellen Antwort auf die Stimulationsbehandlung wurde eine Einteilung aller Stimulationszyklen nach den WHO-Kriterien des Überstimulationssyndroms vorgenommen. Hierzu wurden neben den Östradiolserumkonzentrationen des Follikelpunktions- und Embryotransfertages sonografische Kriterien wie Ovargröße und Aszitesmenge im Douglas'schen Spalt am Tage der Follikelpunktion sowie klinische (v.a. Übelkeit und Erbrechen, abdominelle Symptomatik) und endokrinologische (Östradiolkonzentration im Serum) Kriterien berücksichtigt (zur WHO-Einteilung des Überstimulationssyndroms siehe auch Kapitel 2.3.3.).

4.4. Meßmethoden

Die Serumwerte von LH, FSH, Progesteron und β -hCG wurden mit einem Mikropartikel-Enzymimmunoassay (AxSYM®-System, Abbott) ermittelt. Die untere Nachweisgrenze für LH, welche zur Feststellung des Ausmaßes der hypophysären Suppression von Bedeutung war, wird dabei vom Hersteller mit 0,5 mIU/ml angegeben.

Für die Östradiolbestimmung kam ein Chemilumineszenz markiertes Immunassay zum Einsatz (ACS:180 Estradiol-6 II®, Chiron Diagnostics). Androstendion und freies Testosteron wurden per Radioimmunoassay (ACTIVE™, Diagnostic System Laboratories Deutschland GmbH) bestimmt. Zur Messung der SHBG- und DHEAS-Spiegel wurde ein Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay (IMMULITE®, Diagnostic Products Corporation) verwendet.

Die Prolaktinbestimmung erfolgte durch ein Chemilumineszenz markiertes Immunassay (ACS: Centaur™, Chiron Diagnostics), ebenso wie die Konzentrationsmessung von Serum-TSH (ADVIA® Centaur, Chiron Diagnostics).

Für die vaginalsonografischen Untersuchungen wurde das Gerät Sonoline SL-1® von Siemens verwendet.

4.5. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Version 10.0 für Windows.

Der Mann-Whitney-U-Test kam bei der gruppenvergleichenden Analyse der Merkmale Alter, Kinderwunschdauer und Body-Mass-Index sowie zur Untersuchung von FSH-Gesamtverbrauch und Stimulationsdauer, der Serumhormonkonzentrationen von FSH, Progesteron, Östradiol, SHBG, DHEAS, Androstendion und freies Testosteron zum Einsatz. Auch Endometriumdicke, Anzahl gewonnener Follikel und Eizellen sowie die Anzahl übertragener Embryos wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Zur Auswertung der gruppenspezifischen Verteilungen der Art der Sterilität (primär/sekundär), Indikationen, Schwangerschaftsrate, Implantationsrate, Grad der Überstimulation und Güte der LH-Suppression wurde Fishers Exakter Test verwendet.

Die jeweiligen Signifikanzbereiche werden mit den Ergebnissen angegeben.

5. ERGEBNISSE

Im ersten Abschnitt der Ergebnisdarstellung werden die gruppenspezifischen hormonellen Merkmale dargestellt, welche neben vaginalsonografischen Kriterien zur Zuordnung der Patientinnen zu einer der 3 unterschiedenen Gruppen geführt hat: der Kontrollgruppe oder den Gruppen von Patientinnen mit polyzystischen Ovarien mit und ohne hormonelle Störungen. Daran schließt sich eine Analyse der Patientinnengruppen bezüglich anerkannter Einflußgrößen auf den Erfolg einer Stimulationsbehandlung, wie Alter, Kinderwunschdauer und Sterilitätsursache, BMI und Indikation zur Durchführung der IVF oder ICSI.

Im zweiten Abschnitt werden die erhobenen Zyklusdaten des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* unter Berücksichtigung der hormonellen Ausgangsbefunde der Patientinnen miteinander verglichen.

Im dritten Abschnitt werden die Besonderheiten einer Stimulationsbehandlung beim Vorliegen polyzystischer Ovarien mit und ohne hormonelle Auffälligkeiten durch den Vergleich mit der Kontrollgruppe untersucht und zwar getrennt nach Zyklen des *langen* und des *ultrakurzen Protokolls*.

In den letzten beiden Abschnitten wird für die Darstellung und statistische Auswertung der Daten eine Gliederung nach drei Aspekten befolgt: Charakteristika der Stimulation, ovarielle Reaktion und Follikelreifung sowie Schwangerschaftsraten.

5.1. Gruppendarstellung

5.1.1. Darstellung der gruppenspezifischen Merkmale

In **Tabelle 9** werden die hormonellen Ausgangsbefunde dargestellt, welche neben dem sonografischen Nachweis polyzystischer Ovarien als Kriterium für die Zuordnung zu den untersuchten endokrinen Untergruppen dienten. Da das PCO-Syndrom häufig mit einem erhöhten Body-Mass-Index assoziiert ist, wurde auch dieser Parameter in den Gruppenvergleich miteinbezogen.

Es zeigten sich signifikant höhere basale LH-Spiegel sowie eine signifikante Erhöhung der LH/FSH-Ratio bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien sowohl mit als auch ohne hormonelle Störungen gegenüber der Kontrollgruppe, wobei dieses Phänomen bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und Hormonstörung deutlich stärker ausgeprägt war.

Der FSH-Spiegel hingegen war bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne hormonelle Störungen signifikant am höchsten, bei jenen mit hormonellen Auffälligkeiten hingegen am geringsten. Die Kontrollgruppe nahm also eine Mittelstellung ein.

Tab. 9: Gruppenvergleichende Darstellung der für das PCO-Syndrom typischen Hormonkonstellationen, sowie des BMI

	Kontrolle	Signifikanz (PCO-/ Kontrolle)	PCO	Signifikanz (PCO/ PCOS)	PCOS	Signifikanz (PCOS/ Kontrolle)
LH (mIU/ml)	4,5	p < 0,01	7,7	NS	8,8	p < 0,001
FSH (mIU/ml)	5,8	NS (p = 0,052)	6,7	p < 0,001	5,06	p < 0,05
LH / FSH- Ratio	0,96	p < 0,01	1,61	NS	2,29	p < 0,001
SHBG (nmol/l)	71,75	p < 0,05	49,7	NS (p = 0,076)	40,8	p < 0,001
Androstendion (nmol/l)	7,2	NS	8,23	p < 0,01	12,95	p < 0,001
Freies Testosteron (pmol/l)	5,2	NS	6,13	p < 0,001	9,87	p < 0,001
DHEAS (μmol/l)	6,5	NS	5,95	NS	6,1	NS
BMI (kg/m ²)	23,03	p < 0,05	23,89	NS	25,0	p < 0,001

Angegeben sind die Mediane der Verteilungsfunktionen aller untersuchten Behandlungszyklen. Die Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede erfolgte paarweise (nach dem Mann-Whitney-U-Test) für PCO-/ Kontroll-Gruppe, PCOS-/ Kontroll-Gruppe und die PCO-/ PCOS-Gruppe. Bei signifikanten Ergebnissen ist das Signifikanzniveau p angegeben. NS = nicht signifikant.

Weiterhin ließ sich bei allen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ein verminderter SHBG-Serumspiegel gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen, wobei dieses wiederum bei Patientinnen mit hormoneller Störung am deutlichsten in Erscheinung trat.

Bei den untersuchten Androgenen zeigte DHEAS bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien keine Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe. Androstendion- und der Serumspiegel freien Testosterons hingegen waren in der Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien und zusätzlicher Hormonstörung signifikant erhöht sowohl gegenüber der Kontrollgruppe als auch gegenüber der Gruppe mit polyzystischen Ovarien ohne hormonelle Störung. Letztgenannte Gruppe wies gegenüber der Kontrollgruppe keine signifikant unterschiedlichen Spiegel freien Testosterons und Androstendions auf.

Die Betrachtung des Body-Mass-Index zeigte signifikant höhere Werte in beiden Patientinnengruppen mit polyzystischen Ovarien im Vergleich zur Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und hormoneller Störung stärker ausgeprägt war als bei jenen ohne hormonelle Auffälligkeiten.

5.1.2. Anamnestische Daten, BMI, Behandlungsindikationen

Die Ergebnisse der untersuchten Patientinnengruppen hinsichtlich Alter, Kinderwunschdauer, Body-Mass-Index, Sterilitätsursache und Behandlungsindikation sind nachfolgend in den **Tabellen 10 bis 14** zusammengefaßt.

Gemäß dem Aufbau der folgenden Abschnitte erfolgten die statistischen Berechnungen in zweierlei Richtung: zum einen um Unterschiede zwischen den Gruppen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* festzustellen; die Ergebnisse dieser Berechnungen finden sich jeweils am Zeilenende in der letzten Spalte der Tabellen wieder. Zum anderen sollten Verteilungsunterschiede zwischen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien mit und ohne hormonelle Auffälligkeiten gegenüber der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden (PCO/Kontrolle und PCOS/Kontrolle); diese Ergebnisse finden sich in den unteren Zeilen der Tabellen.

Zusammenfassend lassen sich folgende Feststellungen machen:

Durchschnittsalter und durchschnittliche Kinderwunschdauer waren bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und hormoneller Störung in der Behandlungsgruppe des *langen Protokolls* niedriger als in der Vergleichsgruppe des *ultrakurzen Protokolls*. Alle anderen Gruppen zeigten diesbezüglich keine signifikanten Verteilungsunterschiede.

Der Body-Mass-Index der Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und hormonellen Störungen war gegenüber den Kontrollgruppen in beiden Stimulationsprotokollen erhöht. Zwischen den Vergleichsgruppen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* bestand Übereinstimmung.

Bei fast allen Patientinnengruppen mit polyzystischen Ovarien überwog die primäre Sterilität signifikant, während das Verhältnis primäre zu sekundäre Sterilität in den Kontrollgruppen ausgewogen war. Einzige Ausnahme bildeten die Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne hormonelle Auffälligkeiten und Stimulation nach dem *langen Protokoll*, welche sich hinsichtlich der Sterilitätsursache nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden. Zwischen den Vergleichsgruppen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* bestand ein einheitliches Verteilungsmuster der Sterilitätsursachen.

Die häufigste Indikation zur IVF und ICSI war in allen Gruppen eine andrologische Subfertilität, gefolgt von der tubaren und gemischt andrologisch / tubaren Sterilität. Lediglich in der Gruppe des *ultrakurzen Protokolls* war dieses Verhältnis bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne hormonelle Störungen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant zugunsten einer Häufung andrologischer Indikationen verschoben.

Tab. 10: Alter der behandelten Patientinnen

	Alter (Jahre)		<i>ultrakurz / lang</i>
	<i>ultrakurzes Protokoll</i>	<i>langes Protokoll</i>	
Kontrolle	31,51	31,65	NS
PCO	32,57	31,56	NS
PCOS	33,02	30,32	$p < 0,05$
<i>PCO / Kontrolle</i>	NS	NS	◀ Signifikanz ▶
<i>PCOS / Kontrolle</i>	NS	NS	

Angabe der Mediane in Jahren. Ergebnisse der Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede (nach Mann-Whitney-U) zwischen dem *ultrakurzen* und dem *langen Protokoll* sind in der letzten Spalte, zwischen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne (PCO) bzw. mit (PCOS) Hyperandrogenämie und der Kontrollgruppe sind in den letzten 2 Zeilen angegeben. p = Signifikanzniveau; NS = nicht signifikant

Tab. 11: Kinderwunschdauer der behandelten Patientinnen

	Kinderwunschdauer (Jahre)		<i>ultrakurz / lang</i>
	<i>ultrakurzes Protokoll</i>	<i>langes Protokoll</i>	
Kontrolle	5,5	7,0	NS
PCO	7,5	7,5	NS
PCOS	10	4,5	$p < 0,01$
<i>PCO / Kontrolle</i>	NS	NS	◀ Signifikanz ▶
<i>PCOS / Kontrolle</i>	NS	NS	

Angabe der Mediane in Jahren. Ergebnisse der Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede (nach Mann-Whitney-U) zwischen dem *ultrakurzen* und dem *langen Protokoll* sind in der letzten Spalte, zwischen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne (PCO) bzw. mit (PCOS) Hyperandrogenämie und der Kontrollgruppe sind in den letzten 2 Zeilen angegeben. p = Signifikanzniveau; NS = nicht signifikant

Tab. 12: Body-Mass-Index der behandelten Patientinnen

	Body-Mass-Index (kg/m ²)		<i>ultrakurz / lang</i>
	<i>ultrakurzes Protokoll</i>	<i>langes Protokoll</i>	
Kontrolle	23,0	23,05	NS
PCO	24,85	22,62	NS
PCOS	25,0	25,15	NS
<i>PCO / Kontrolle</i>	NS	NS	◀ Signifikanz ▶
<i>PCOS / Kontrolle</i>	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

Angabe der Mediane. Ergebnisse der Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede (nach Mann-Whitney-U) zwischen dem *ultrakurzen* und dem *langen Protokoll* sind in der letzten Spalte, zwischen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne (PCO) bzw. mit (PCOS) Hyperandrogenämie und der Kontrollgruppe sind in den letzten 2 Zeilen angegeben. p = Signifikanzniveau; NS = nicht signifikant

Tab. 13: Sterilitätsursachen

Protokoll		Sterilität		ultrakurz / lang
		primär	sekundär	
Kontrolle	ultrakurz	20	24	NS
	lang	14	13	
PCO	ultrakurz	20	8	NS
	lang	14	8	
PCOS	ultrakurz	18	4	NS
	lang	20	2	
PCO / Kontrolle	ultrakurz	p < 0,01		▲ ◀ Signifikanz
	lang	NS		
PCOS / Kontrolle	ultrakurz	p < 0,05		
	lang	p < 0,001		

Verteilung in absoluten Zahlen. Ergebnisse der Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede (nach Fishers Exaktem Test) zwischen dem *ultrakurzen* und dem *langen Protokoll* sind in der letzten Spalte, zwischen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne (PCO) bzw. mit (PCOS) Hyperandrogenämie und der Kontrollgruppe sind in den letzten 4 Zeilen angegeben. p = Signifikanzniveau; NS = nicht signifikant

Tab. 14: Indikationen zur Durchführung von IVF/ICSI

Protokoll		Indikation				ultrakurz / lang
		andrologisch	tubar	andrologisch & tubar	Sonstige*	
Kontrolle	ultrakurz	22	13	8	1	NS
	lang	14	10	3	-	
PCO	ultrakurz	24	2	-	2	NS
	lang	12	6	3	1	
PCOS	ultrakurz	16	2	4	-	NS
	lang	14	6	1	1	
PCO / Kontrolle		p < 0,01				▲ ◀ Signifikanz
lang		NS				
PCOS / Kontrolle		NS				
lang		NS				

Verteilung in absoluten Zahlen. Ergebnisse der Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede (nach Fishers Exaktem Test) zwischen dem *ultrakurzen* und dem *langen-Protokoll* sind in der letzten Spalte, zwischen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne (PCO) bzw. mit (PCOS) Hyperandrogenämie und der Kontrollgruppe sind in den letzten 4 Zeilen angegeben. p = Signifikanzniveau; NS = nicht signifikant

*„sonstige“ bezeichnet folgende seltene Indikationen: 4 Fälle von Endometriose als alleinige Indikation, sowie ein Fall einer idiopathischen Sterilität (PCO: *ultrakurz*).

5.2. Vergleich der Stimulationsmerkmale und des Stimulationserfolges zwischen *ultrakurzem* und *langem Protokoll* in Abhängigkeit vom endokrinologischen Basalstatus der Patientinnen

In diesem Kapitel erfolgt eine Gegenüberstellung der erhobenen Daten aus Behandlungszyklen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* unter Berücksichtigung der endokrinen Ausgangsbefunde der Patientinnen. Diese Gegenüberstellung folgt einer Gliederung in drei Aspekte: charakteristische Merkmale der beiden Stimulationsprotokolle, Auswirkungen auf die follikuläre Reifung und resultierende Schwangerschaftsraten.

5.2.1. Stimulationsmerkmale des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*

Die charakteristischen Merkmale der Stimulationsprotokolle sind durch die Dauer der Stimulationsbehandlung, den FSH-Gesamtverbrauch, den FSH-Spiegel am Follikelpunktionstag sowie die Qualität der LH-Suppression gekennzeichnet. In den nachfolgenden **Abbildungen 3 bis 7** sind diese Merkmale für Patientinnen der Kontrollgruppe (Kontrolle) und solche mit polyzystischen Ovarien ohne (PCO) und mit (PCOS) Hyperandrogenämie in Form von Boxplots dargestellt. Signifikante Verteilungsunterschiede sind innerhalb der Abbildungen unter Angabe des Signifikanzniveaus (p) gekennzeichnet.

Zu den **Abbildungen 5 und 6** muß ergänzend festgehalten werden, daß es während des gesamten Beobachtungszeitraumes weder bei Stimulationen nach dem *ultrakurzen* noch nach dem *langen Protokoll* zu Behandlungsabbrüchen aufgrund eines vorzeitigen LH-Anstieges kam.

Zusammenfassend läßt sich zudem folgendes feststellen:

a) Innerhalb der Kontrollgruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen *langem* und *ultrakurzem Protokoll* bezüglich Stimulationsdauer, Gesamtmenge eingesetzter Gonadotropine und FSH-Spiegel am Follikelpunktionstag. Der Anteil von Patientinnen mit vollständig supprimiertem LH-Spiegel sowohl am Follikelpunktions- als auch am Embryotransfertag war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich, wobei sich in beiden Protokollen eine Zunahme von Patientinnen mit vollständig supprimiertem LH-Spiegel vom Follikelpunktions- zum Embryotransfertag feststellen ließ.

Abb. 3:
Dauer der Stimulationsbehandlung

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

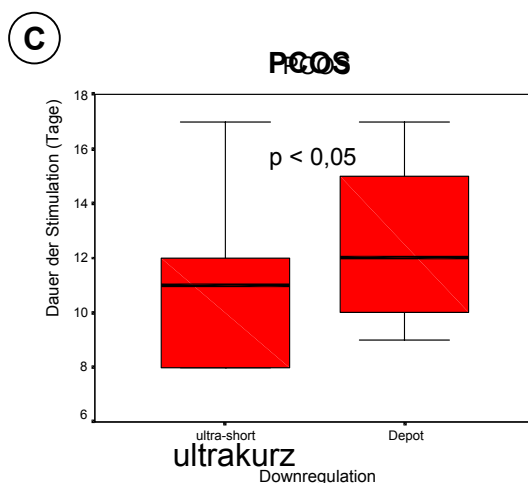
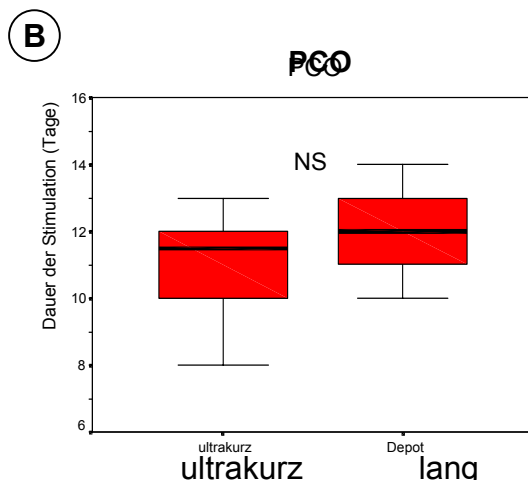
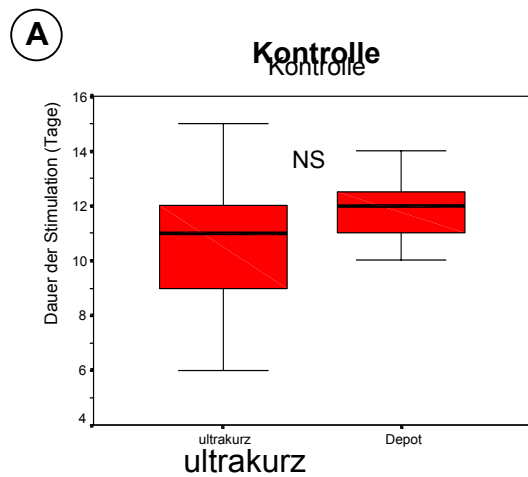


Abb. 4:
FSH-Gesamtverbrauch

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

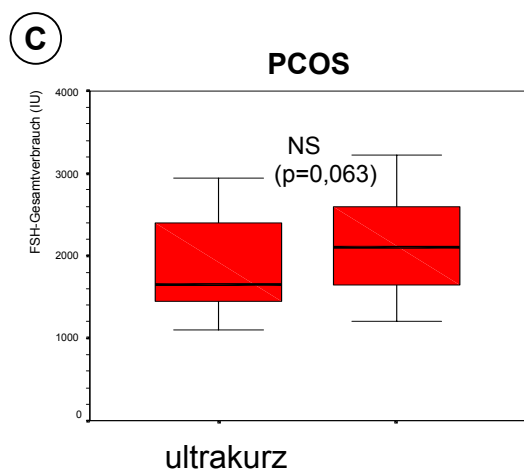
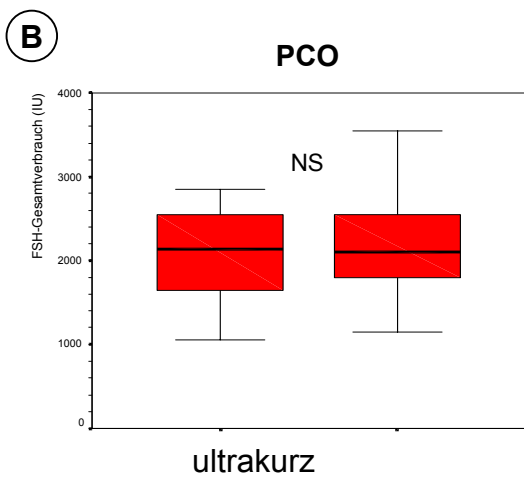
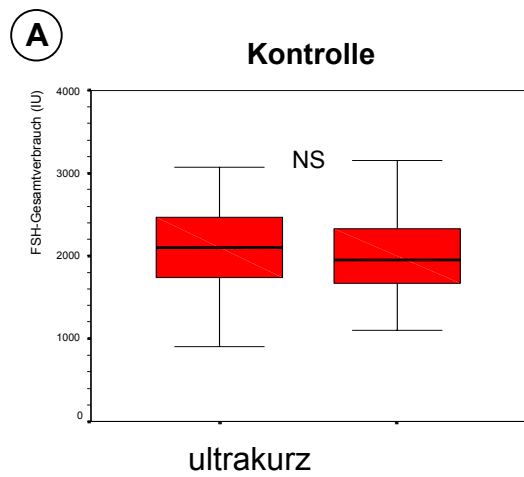


Abb. 5:
LH-Suppression am Follikelpunktionstag

(Y-Achse: Verhältnis vollständig supprimierter Zyklen (LH < 0,5 mIU / ml = dunkelgrau) zu unvollständig supprimierten Zyklen (LH > 0,5 mIU / ml = hellgrau); in den Balken: absolute Zahlen; NS = nicht signifikant)

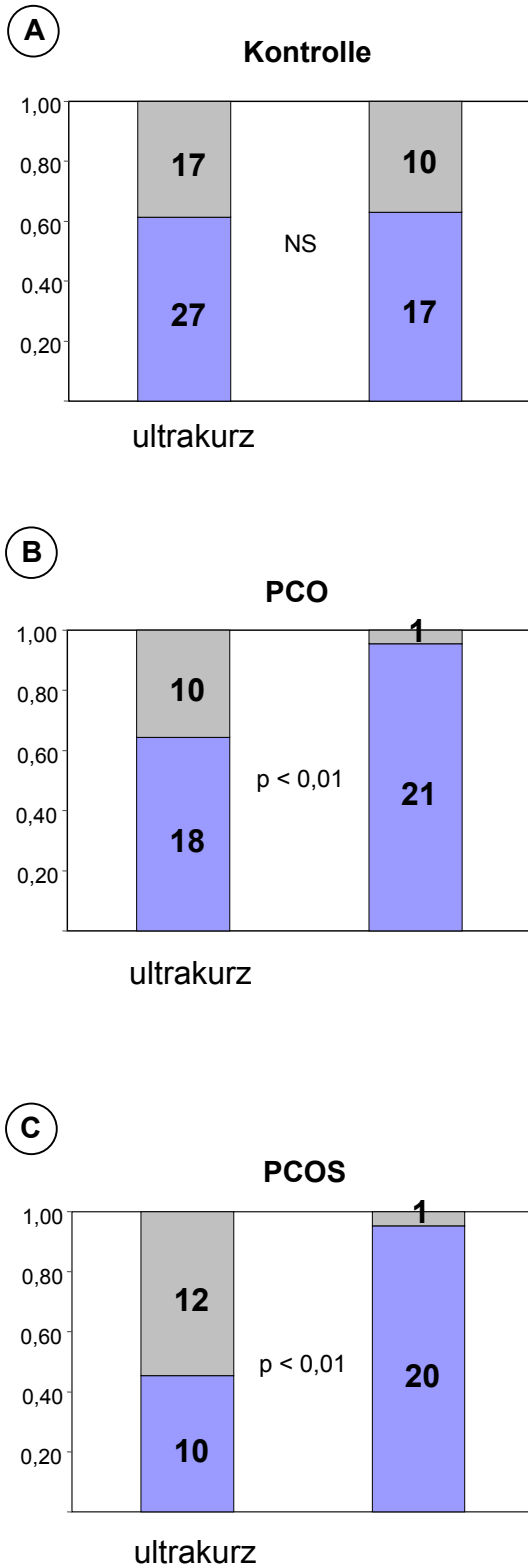


Abb. 6:
LH-Suppression am Embryotransfertag

(Y-Achse: Verhältnis vollständig supprimierter Zyklen (LH < 0,5 mIU / ml = dunkelgrau) zu unvollständig supprimierten Zyklen (LH > 0,5 mIU / ml = hellgrau); in den Balken: absolute Zahlen; NS = nicht signifikant)

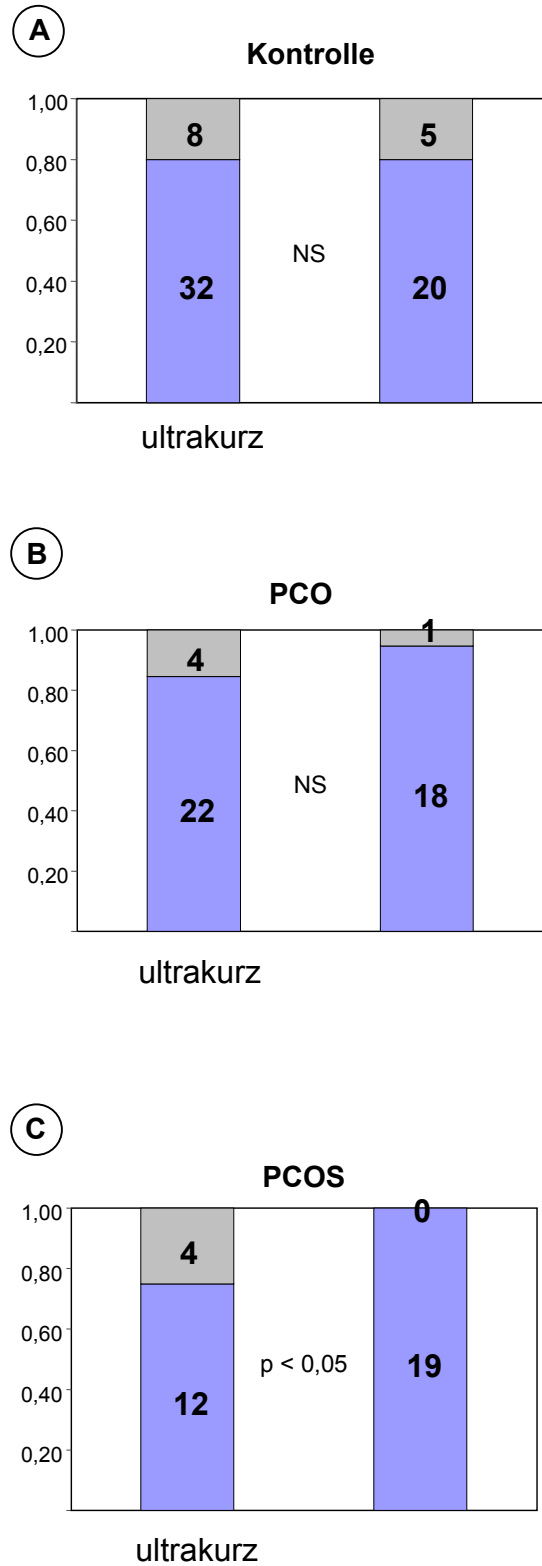
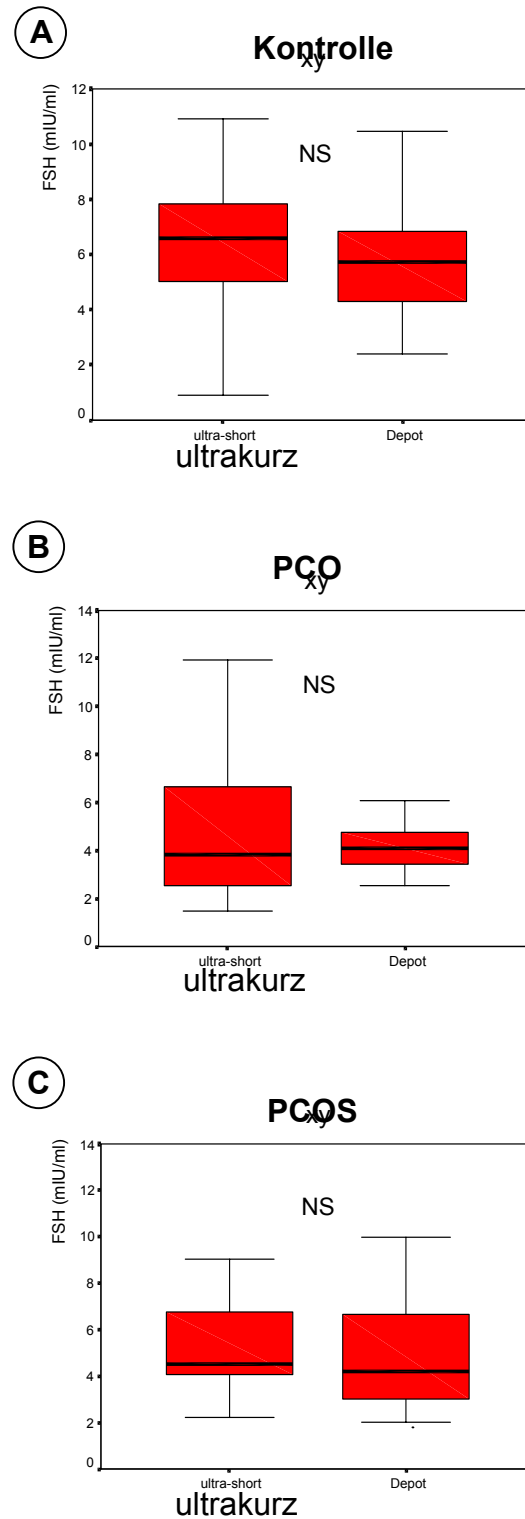


Abb. 7:
FSH-Spiegel am Follikelpunktionstag

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)



b) In der Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien ohne hormonelle Störung ließ sich bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* lediglich am Follikelpunktionstag bei signifikant mehr Patientinnen ein vollständig supprimierter LH-Spiegel (unterhalb der Nachweisgrenze von 0,5 mIU/ml) nachweisen. Am Embryotransfertag dagegen war dieser Unterschied aufgrund eines bei den Patientinnen des ultrakurzen Protokolls gestiegenen Anteils vollständig suppressierter Zyklen nicht mehr nachweisbar. Hinsichtlich FSH-Gesamtverbrauch, Stimulationsdauer und FSH-Spiegel am Follikelpunktionstag bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Stimulationsprotokollen.

c) In der Gruppe von Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und hormonellen Auffälligkeiten fiel bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* eine mit 12 gegenüber 11 Tagen nach dem *ultrakurzen Protokoll* signifikant ($p < 0,05$) längere Stimulationsdauer auf. Auch der FSH-Gesamtverbrauch war in dieser Gruppe mit einem Medianwert von 2100 IU gegenüber 1650 IU tendentiell höher, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein ($p = 0,063$). Der FSH-Spiegel am Follikelpunktionstag unterschied sich zwischen den beiden Protokollen nicht signifikant. Der LH-Spiegel war an beiden Untersuchungstagen bei einem signifikant höherem Anteil der Patientinnen, die eine Stimulation nach dem *langen Protokoll* erhielten, vollständig supprimiert, wobei dieser Unterschied am Follikelpunktionstag noch deutlicher war als am Embryotransfertag.

5.2.2. Einfluß des Stimulationsprotokolls auf ovarielle Reaktion und Follikelreifung

Der Erfolg einer ovariellen Stimulation läßt sich an der Anzahl punktierter Follikel und gewonnener Eizellen messen. Zudem geben die Quotienten aus Eizellauffindung pro Follikel und Serumöstradiolspiegel pro Follikel mittelbar einen Eindruck vom Reifezustand der punktierten Follikel. Desweiteren lassen die Sexualhormonspiegel des Follikelpunktions- und Embryotransfertages Rückschlüsse auf die hormonelle Aktivität der stimulierten Ovarien zu. Da die Serumhormonkonzentrationen eng mit dem Serumspiegel des Sexualhormon-bindenden-Globulins (SHBG) verknüpft sind, wurde auch dieser in die Auswertung mit einbezogen. Schließlich wurde eine Einteilung sämtlicher untersuchter Zyklen in Grade der Überstimulation nach WHO-Kriterien (s. Kap. 2.3.3.) vorgenommen, die neben der sekretorischen Aktivität der Ovarien unter Stimulation auch sonomorphologische und klinische Aspekte berücksichtigt.

Die Auswertung aller genannten Parameter erfolgte wiederum unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* unter Berücksichtigung der endokrinen Ausgangssituation der Patientinnen, wobei der Test nach Mann-Whitney-U verwendet

wurde. Einzige Ausnahme bildet die Einteilung in Grade der Überstimulation. Hier erfolgte die Berechnung von Verteilungsunterschieden mit Hilfe von Fishers Exaktem Test. Die Ergebnisse sind in den **Abbildungen 8 bis 19** grafisch dargestellt, wobei im Falle signifikanter Verteilungsunterschiede das Signifikanzniveau p angegeben wird.

Hier die Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse:

a) In der Kontrollgruppe waren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Parameter des Stimulationserfolges zwischen *langem* und *ultrakurzem Protokoll* nachweisbar. In einem Fall bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* konnte keine Eizelle aufgrund einer unzureichenden ovariellen Antwort gewonnen werden. Bei einer Patientin mit Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* wurden nur unreife Eizellen gewonnen, die nicht fertilisiert werden konnten.

b) Bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne hormonelle Manifestation ließen sich bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* signifikant ($p < 0,05$) mehr Eizellen gewinnen als bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll*. Die Anzahl der gewonnenen Follikel sowie der Quotient aus Anzahl punktierter Follikel und gewonnener Eizellen hingegen differierte dabei nicht signifikant, doch zeigte sich auch ein signifikant höherer Serumöstradiolspiegel am Follikelpunktionstag pro punktiertem Follikel bei den Patientinnen, die nach dem *langen Protokoll* stimuliert wurden.

Auch Östradiol- und Progesteron-Serumspiegel waren bei Patientinnen mit PCO und Stimulation nach dem *langen Protokoll* gegenüber der Stimulationsgruppe des *ultrakurzen Protokolls* sowohl am Follikelpunktions- als auch am Embryotransfertag signifikant ($p < 0,05$) bis hochsignifikant ($p < 0,01$) höher.

Von den Androgenen zeigte sich lediglich der Androstendionspiegel der Stimulationsgruppe des *langen Protokolls* gegenüber der Vergleichsgruppe des *ultrakurzen Protokolls* signifikant erhöht, während die Serumspiegel freien Testosterons nicht signifikant differierten. Auch die Spiegel des SHBG waren in beiden Gruppen gleich verteilt.

Bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* traten bei Patientinnen mit PCO signifikant häufiger ($p < 0,05$) höhergradige Überstimulationen (II-III) als bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* auf. Bei 2 Patientinnen mit polyzystischen Ovarien, welche nach dem *ultrakurzen Protokoll* stimuliert wurden, konnten keine befruchtungsfähigen Eizellen gewonnen werden. In beiden Fällen lag eine unzureichende ovarielle Stimulationsantwort vor.

Abb. 8:
Anzahl punktierter Follikel

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

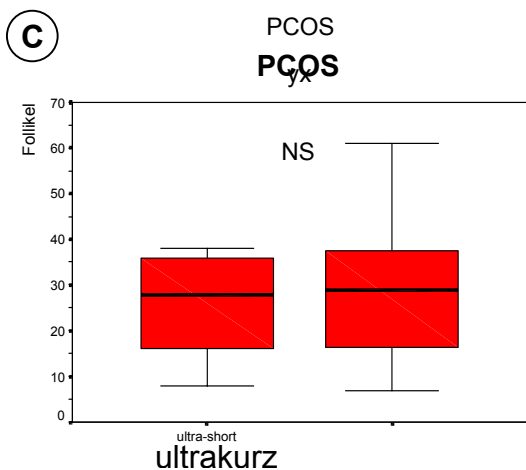
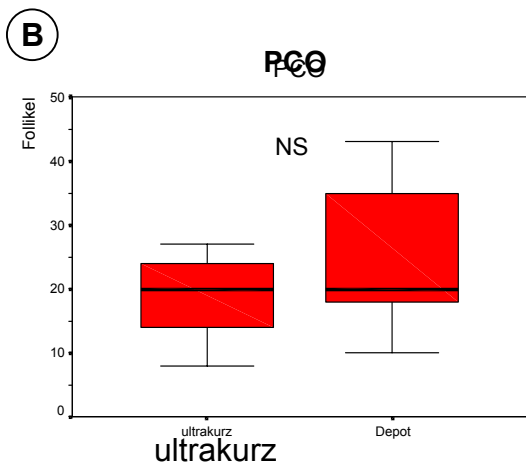
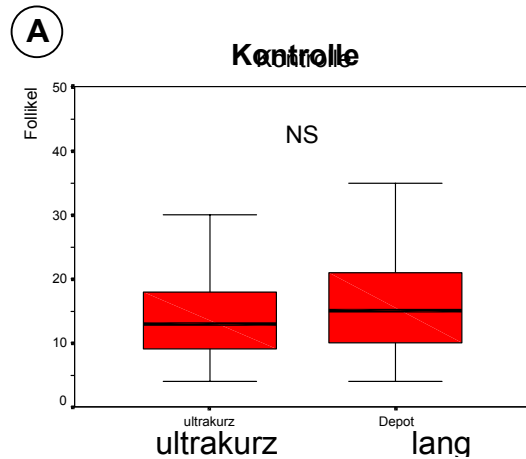


Abb. 9:
Anzahl gewonnener Eizellen

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

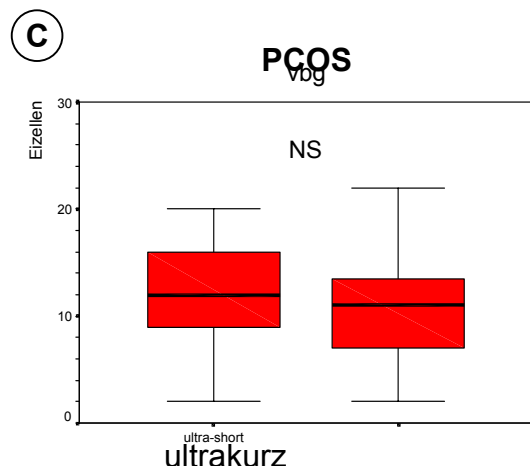
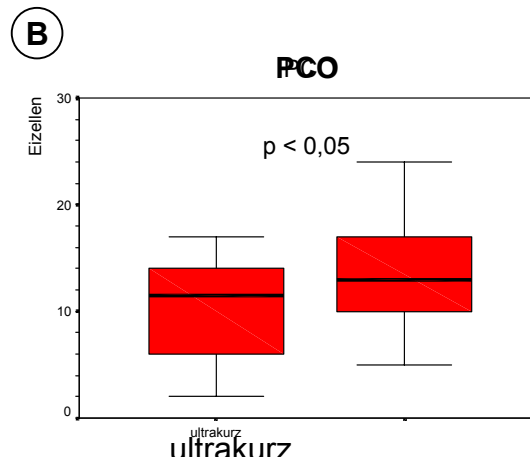
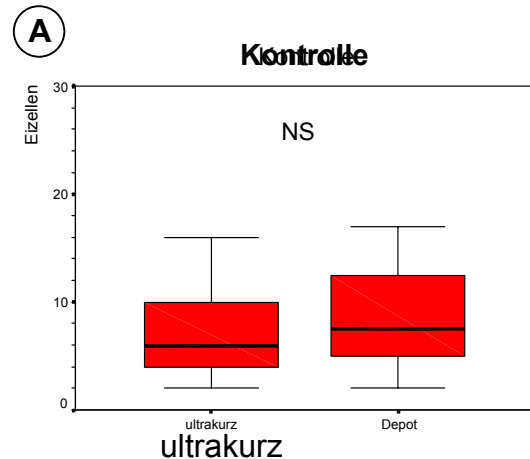


Abb. 10:
Gewonnene Eizellen pro Follikel

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

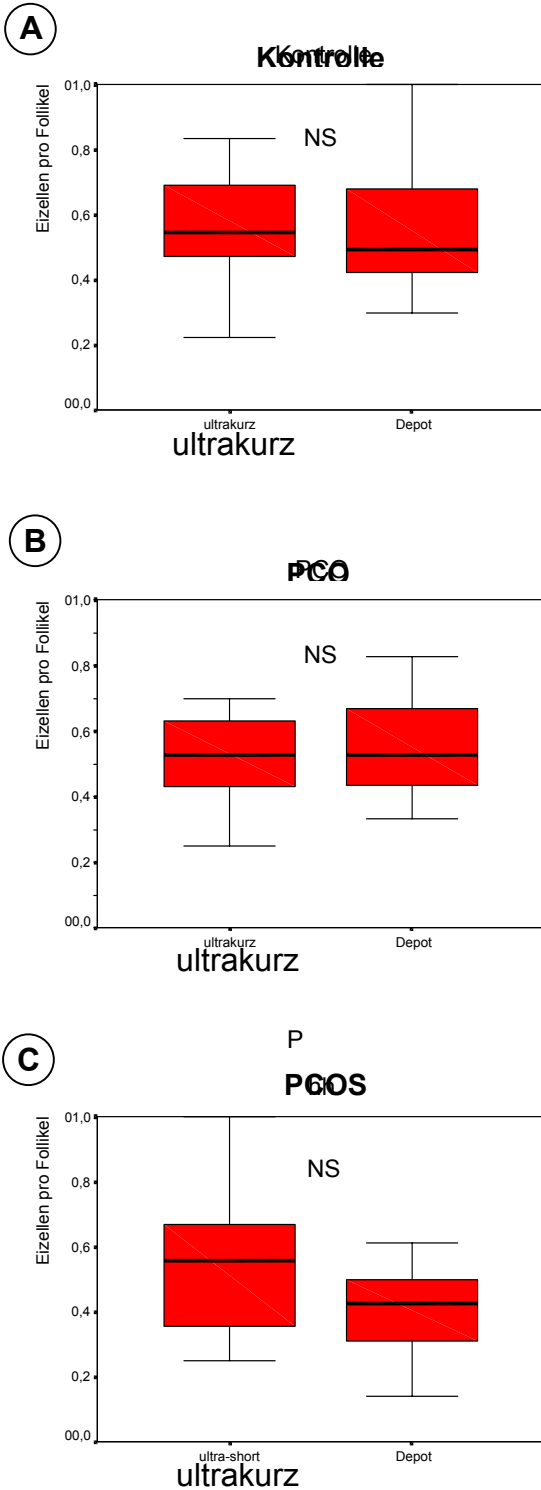


Abb. 11:
Anteil am Gesamtöstradiolspiegel pro punktiertem Follikel

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

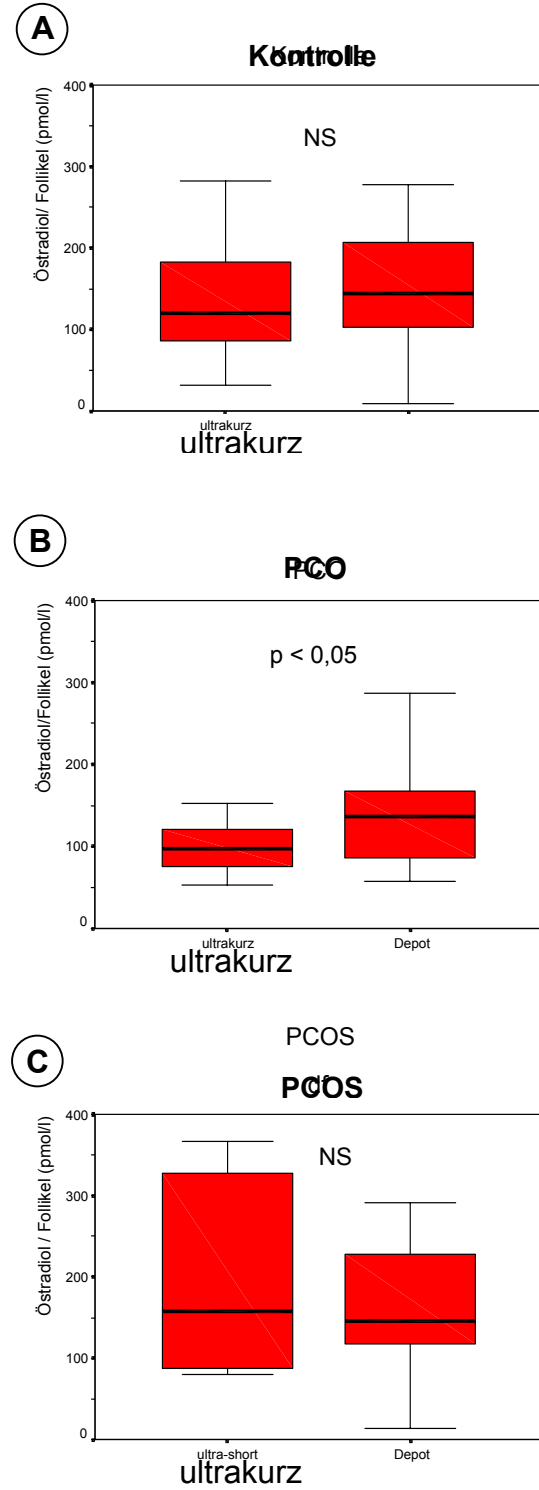


Abb. 12:
Östradiol-Serumspiegel am
Follikelpunktionstag

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

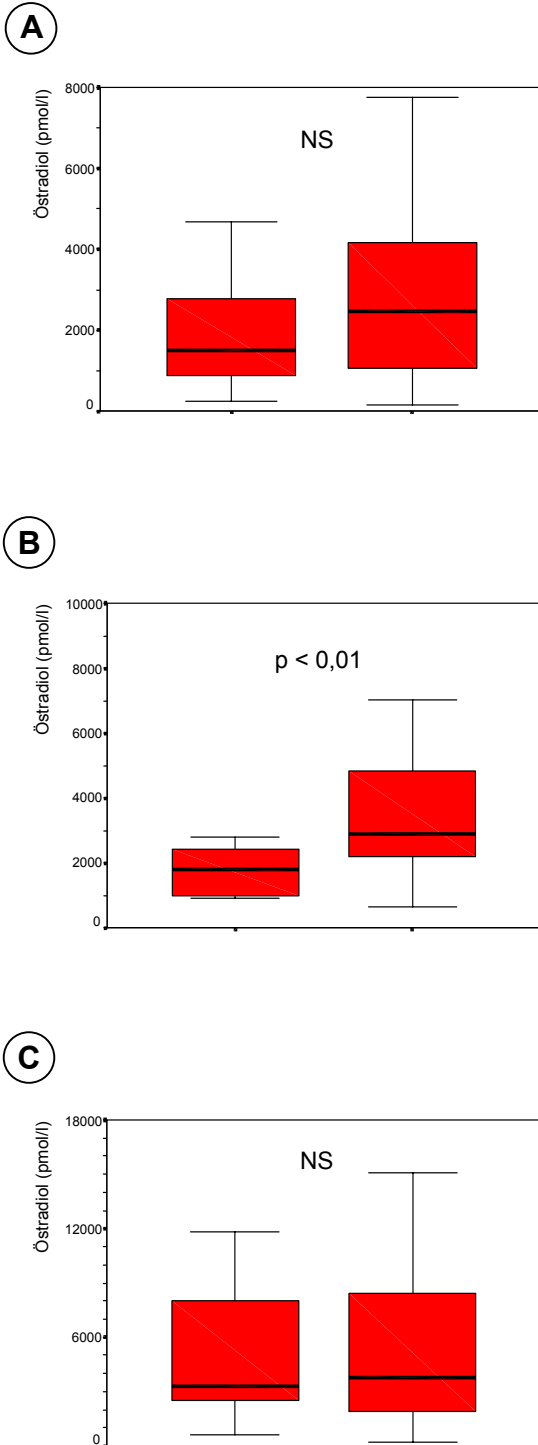


Abb. 13:
Östradiol-Serumspiegel am
Embryotransfertag

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

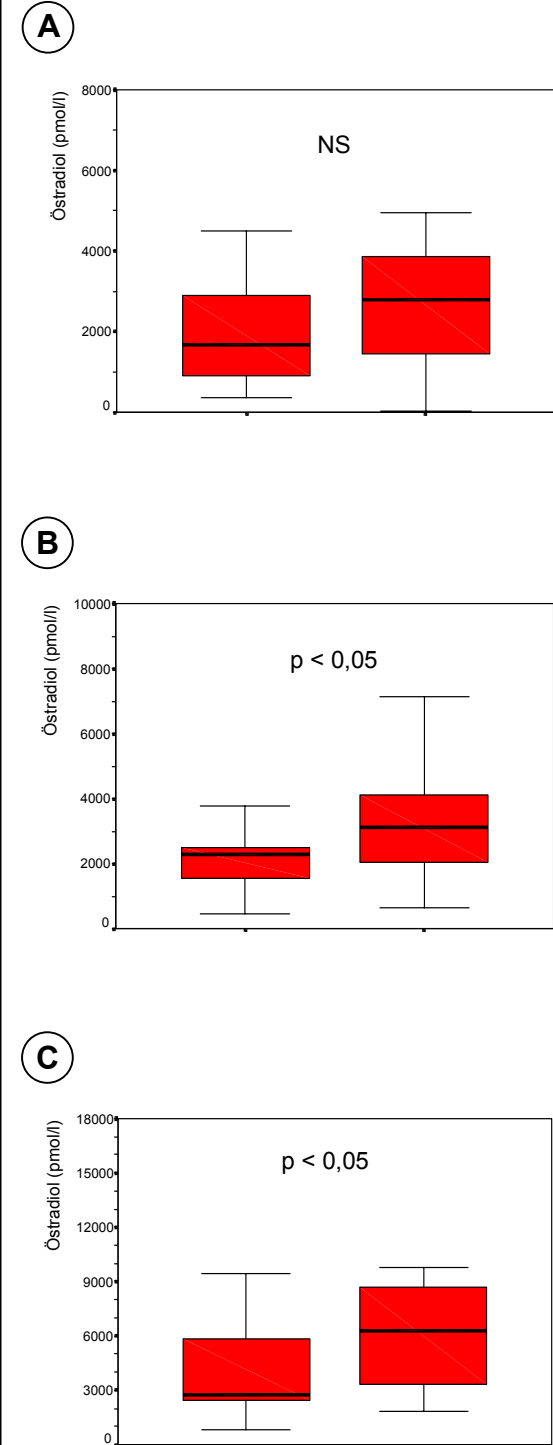


Abb. 14:
Progesteron-Serumspiegel am
Follikelpunktionstag

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

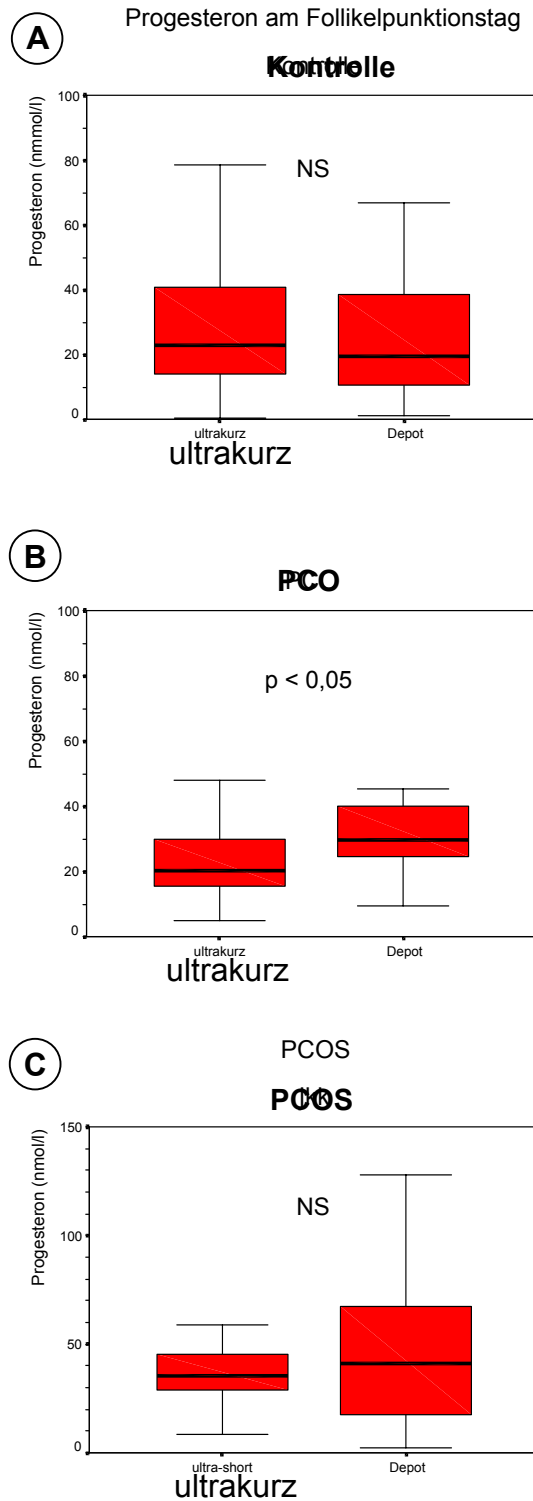


Abb. 15:
Progesteron-Serumspiegel am
Embryotransfertag

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

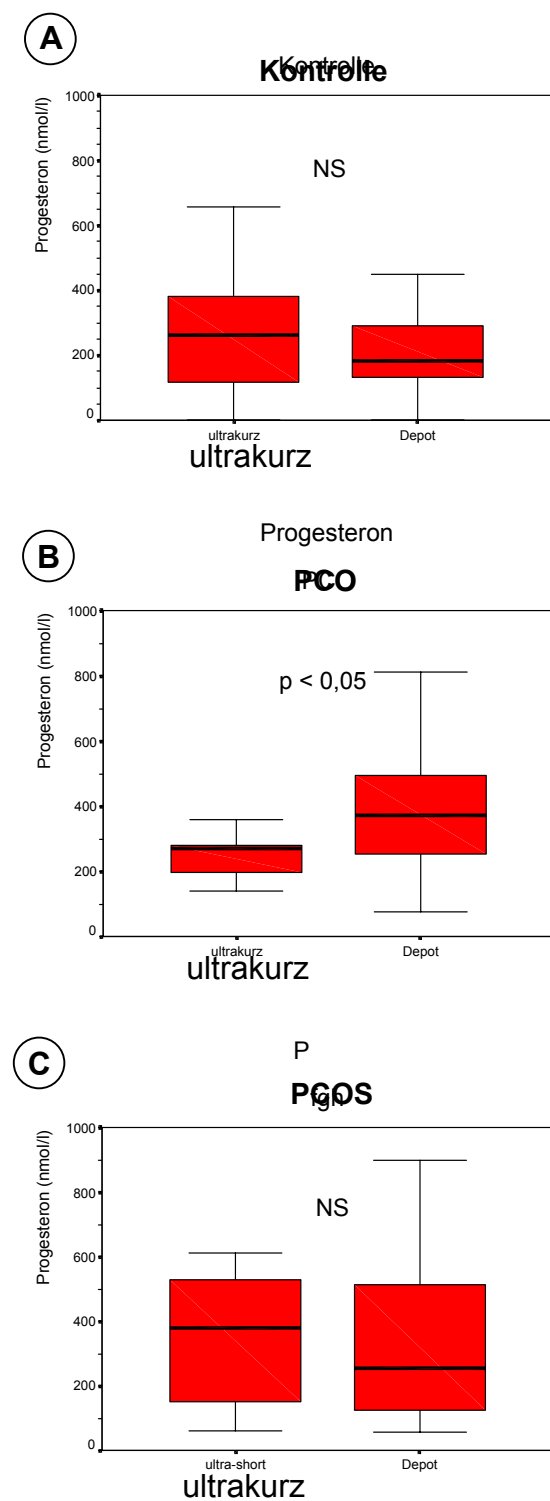
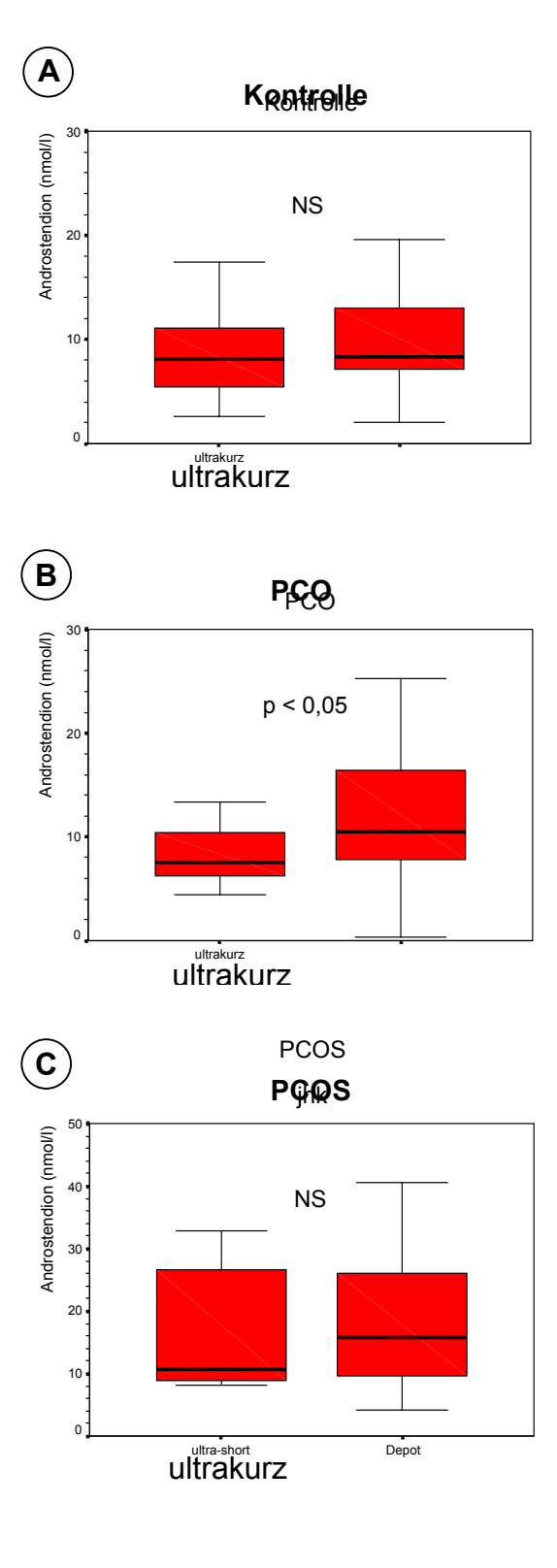


Abb. 16:

Androstendion-Serumspiegel am
Follikelpunktionstag

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

**Abb. 17:**

Freies Testosteron-Serumspiegel am
Follikelpunktionstag

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

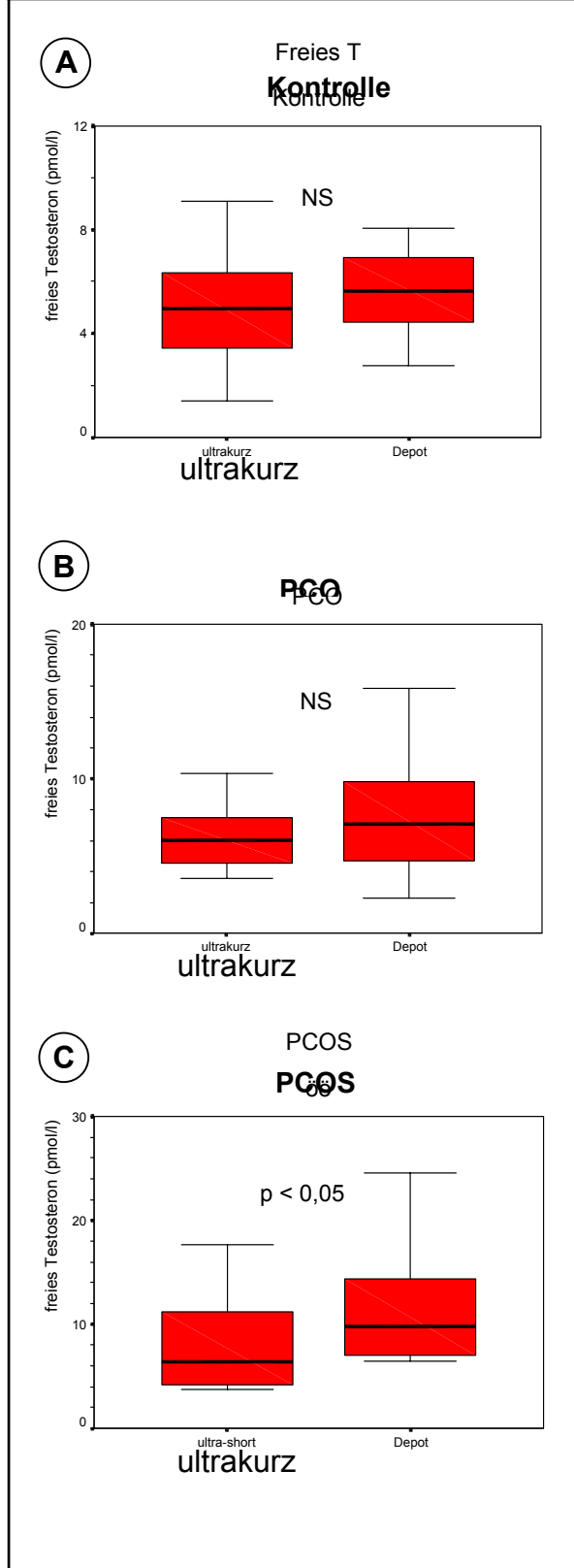


Abb. 18:
SHBG-Serumspiegel am
Follikelpunktionstag

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)

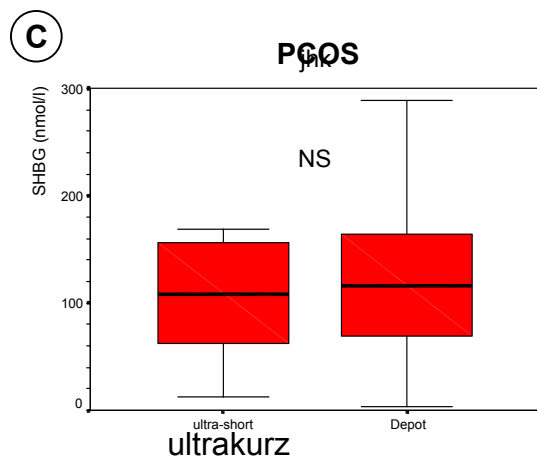
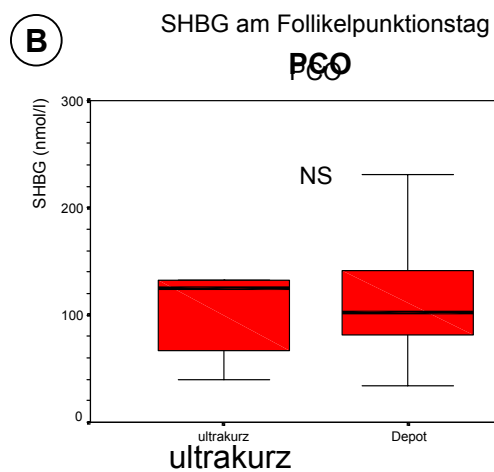
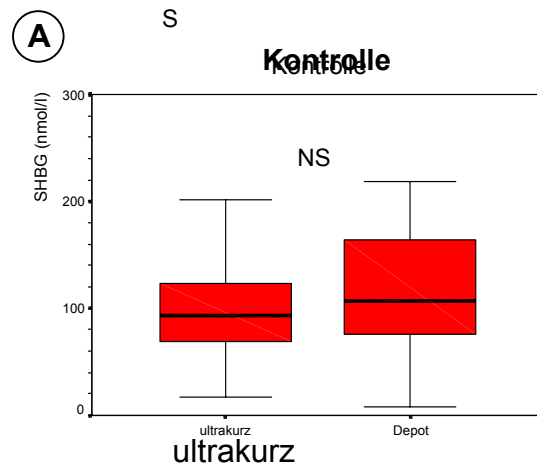
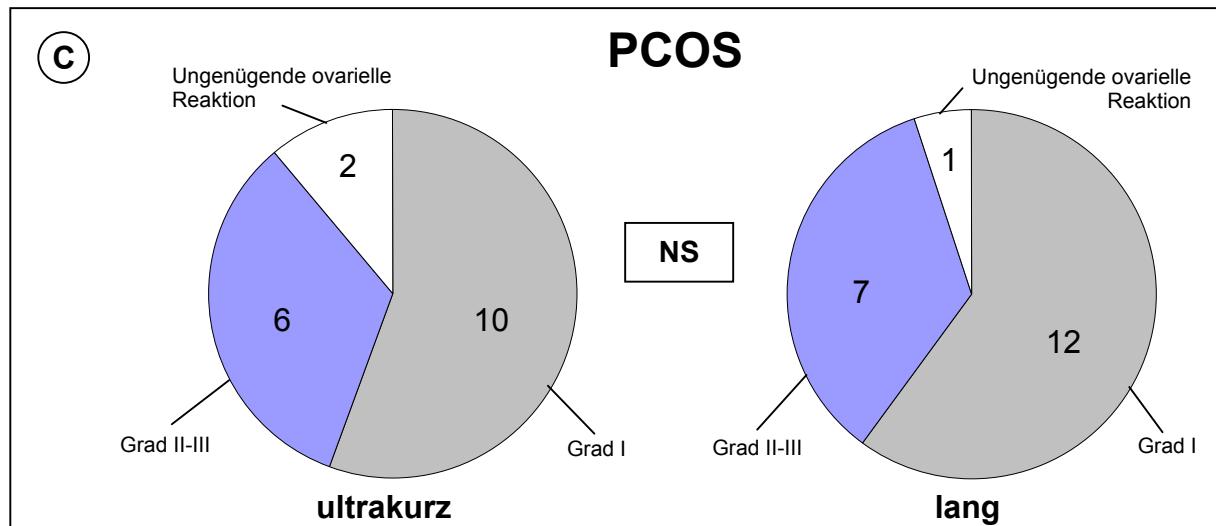
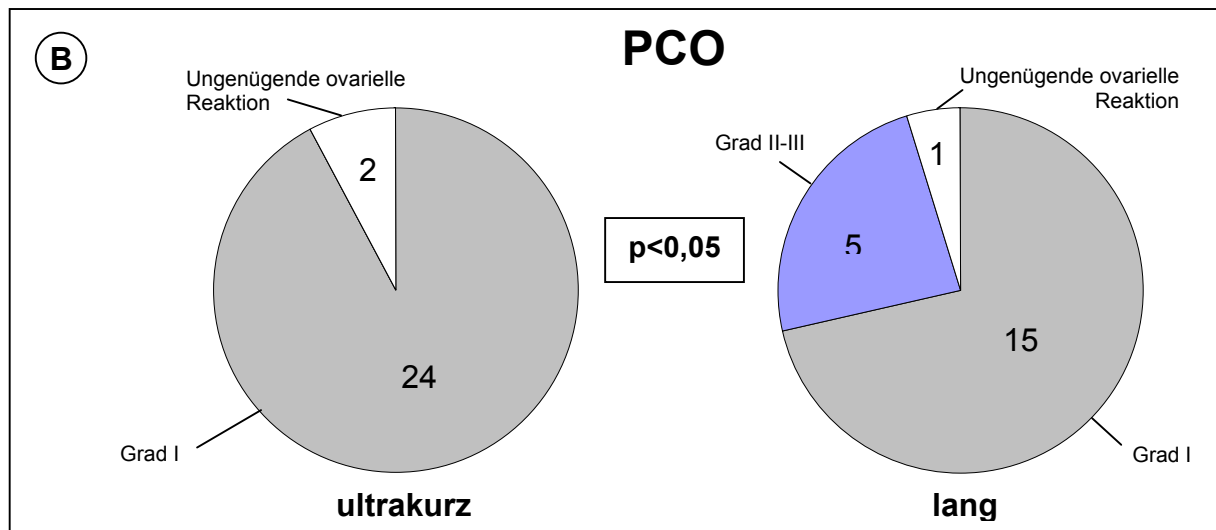
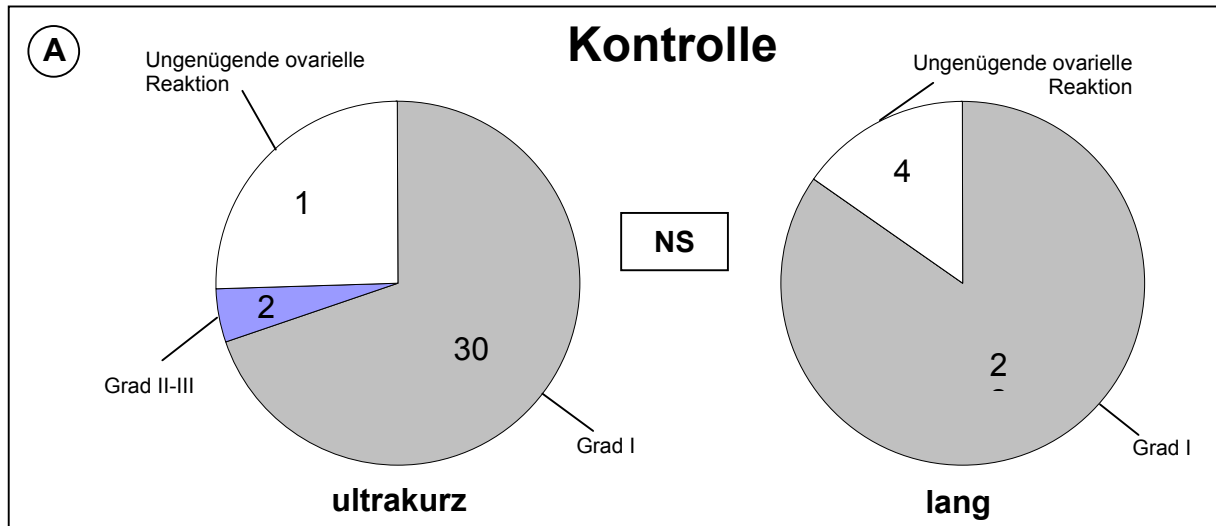


Abb. 19:
Grad der Überstimulation (nach WHO-Definition)



c) In der Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien und Androgenspiegelerhöhung (PCOS) ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl punktierter Follikel, gewonnener Eizellen oder der Quotienten aus Serumöstradiolspiegel bzw. Eizellzahl und den punktierten Follikeln zwischen den beiden untersuchten Protokollen ermitteln. Der Progesteronspiegel an beiden Entnahmetagen sowie der Androstendionserumspiegel am Follikelpunktionstag waren zwischen den Gruppen des *langen* bzw. des *ultrakurzen Protokolls* ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Während die Östradiolserumspiegel am Follikelpunktionstag sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen nicht unterschieden, waren diese am Embryotransfertag bei Patientinnen, die nach dem *langen Protokoll* stimuliert wurden, jedoch signifikant ($p < 0,05$) höher als bei der Vergleichsgruppe des *ultrakurzen Protokolls*. Schließlich zeigte sich auch der Serumspiegel freien Testosterons am Follikelpunktionstag bei Stimulationszyklen des *langen Protokolls* gegenüber jenen des *ultrakurzen Protokolls* signifikant erhöht. Die Verteilung der Überstimulationsgrade unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patientinnengruppen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*. In 3 Fällen konnten bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* keine befruchtungsfähigen Eizellen gewonnen werden. Ursache hierfür war jeweils eine ungenügende ovarielle Reaktion auf die Stimulationsbehandlung.

5.2.3. Schwangerschaftsraten, Implantationsraten und Endometriumdicke am Follikelpunktionstag in Abhängigkeit vom eingesetzten Stimulationsprotokoll

Das wichtigste Kriterium für eine erfolgreiche Stimulationsbehandlung sind die erzielten Schwangerschaftsraten pro erfolgtem Embryotransfer. Diese sind in **Tabelle 15** unter Angabe absoluter Zahlen getrennt für die 3 unterschiedenen endokrinen Untergruppen dargestellt. Die Berechnung statistischer Verteilungsunterschiede zwischen *ultrakurzem* und *langem Protokoll* erfolgte nach dem Mann-Whitney-U-Test.

Der gruppenweise Vergleich der Schwangerschaftsraten erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede, obgleich tendenziell über alle endokrinen Gruppen hinweg mehr Schwangerschaften nach Stimulation mit dem *langen Protokoll* eintraten. Dieser Eindruck läßt sich statistisch bestätigen, indem man alle Zyklen des *ultrakurzen Protokolls* einerseits, sowie des *langen Protokolls* andererseits unabhängig vom endokrinen Ausgangsstatus der Patientinnen zusammenfaßt und einander gegenüberstellt, wie in **Abbildung 20** dargestellt. Aufgrund der besseren Anschaulichkeit wurde dabei bewußt eine prozentuale Darstellungsweise gewählt, auch wenn die Gruppengrößen dabei 100 Zyklen jeweils unterschritten. Dabei zeigt sich eine mit 25% positiver Schwangerschaftsnachweise nach

Stimulation mit dem *langen Protokoll* signifikant ($p < 0,05$) höhere Schwangerschaftsrate als bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* (11%).

Tab. 15: Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer

	<i>ultrakurzes Protokoll</i>	<i>langes Protokoll</i>	Signifikanz
Kontrolle	4 von 43 *	6 von 26 **	NS
PCO	4 von 26 ***	7 von 22 ****	NS
PCOS	2 von 22	4 von 19*****	NS

Angegeben ist der Anteil positiver Schwangerschaftsnachweise pro durchgeführter Embryonentransfers in absoluten Zahlen; Berechnung signifikanter Verteilungsunterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test; NS = nicht signifikant.

* 1 Zwillingsschwangerschaft, 1 Frühabort

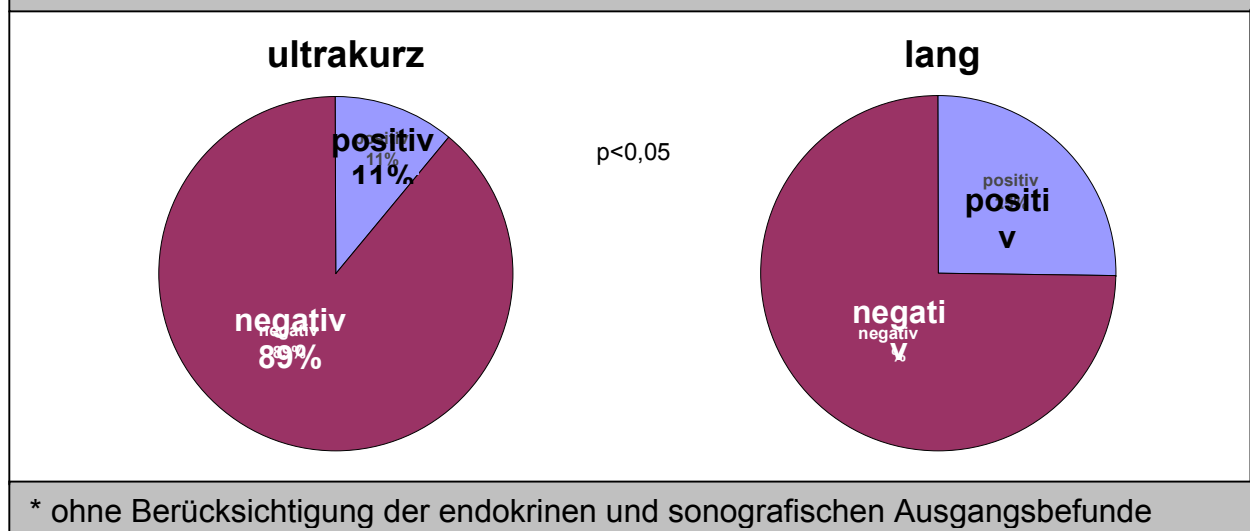
** 1 Spontanabort, 1 Abortinduktion wegen Trisomie

*** 1 Zwillingsschwangerschaft, die zum Spontanabort führte

**** 1 Zwillingsschwangerschaft, 1 Frühabort

***** 1 Zwillingsschwangerschaft

Abb. 20:
Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer*



Eine Gegenüberstellung der Implantationsraten der übertragenen Embryonen nach Stimulation mit dem *ultrakurzen* bzw. dem *langen Protokoll* erfolgt in **Tabelle 16**. Wie bereits bei den Schwangerschaftsraten erbrachte der gruppenweise Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede, während nach Zusammenfassung aller Stimulationszyklen eines Stimulationsprotokolls die Implantationsraten beim *langen Protokoll* mit 11,2 % signifikant ($p < 0,05$) höher lagen als beim *ultrakurzen Protokoll* (4,9 %).

Tab. 16: Implantationsraten

	<i>ultrakurzes Protokoll</i>	<i>langes Protokoll</i>	Signifikanz
Kontrolle	4,4 %	9,1 %	NS
PCO	7,6 %	14,8 %	NS
PCOS	3,0 %	10,2 %	NS
Gesamt	4,9 %	11,2 %	$p < 0,05$

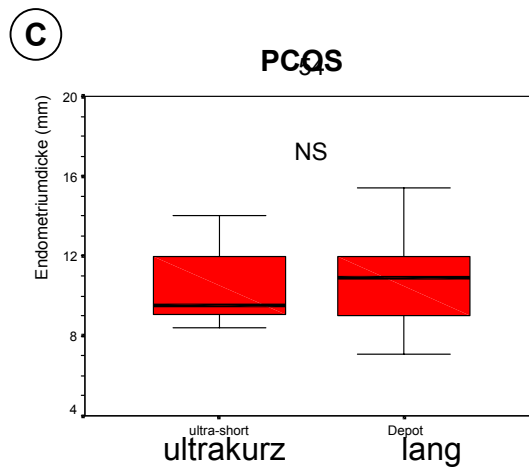
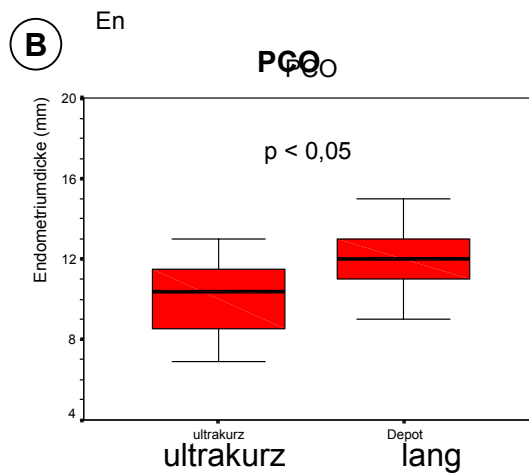
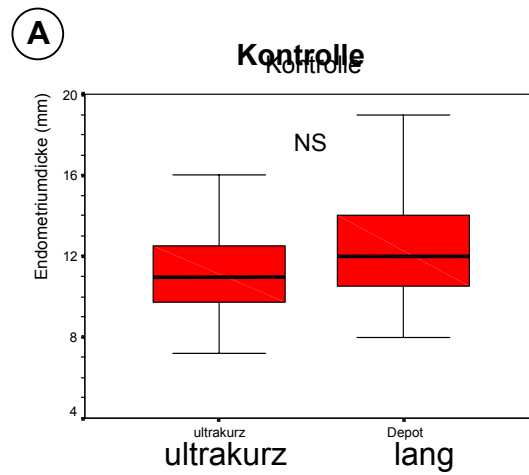
Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Embryonen, die von der Gesamtheit aller übertragenen Embryonen zu einer Schwangerschaft geführt haben. Ein signifikanter Verteilungsunterschied tritt erst nach Zusammenfassung aller endokrinologischen Untergruppen innerhalb der Stimulationsprotokolle zutage.

Neben der Qualität der übertragenen Embryonen, welche zu Beginn der Datenerfassung noch nicht dokumentiert wurde und daher nicht zur Auswertung kam, ist auch das uterine Milieu entscheidend für die Implantationsrate. Ein der sonografischen Messung zugänglicher Parameter ist die Endometriumdicke, welche am Tage der Follikelpunktion bestimmt wurde. Die statistische Gegenüberstellung der Endometriumdicke bei Stimulationszyklen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* (**Abbildung 21**) erbrachte für die Patientinnengruppe ohne polyzystische Ovarien (Kontrolle) und solche mit polyzystischen Ovarien und hormoneller Störung (PCOS) keinen Unterschied. In der Gruppe mit polyzystischen Ovarien ohne hormonelle Störung (PCO) jedoch wiesen die Patientinnen nach Stimulation mit dem *langen Protokoll* signifikant dickere Endometrien auf.

Die Anzahl übertragener Embryonen je Transfer war mit einem Medianwert von 3 über alle Untersuchungsgruppen hinweg gleichverteilt.

Abb. 21:
Sonografische Endometriumdicke am
Follikelpunktionstag

(Boxplots unter Gegenüberstellung des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*, Signifikanzen (p) sind in den Diagrammen angegeben; NS = nicht signifikant)



Spontane Frühaborte traten bei je 2 Frauen ohne polyzystische Ovarien (Kontrolle) und einer Frau mit polyzystischen Ovarien ohne hormonelle Auffälligkeiten (PCO) nach Stimulation mit dem *langen Protokoll* auf, während dieses bei einer Patientin ohne polyzystische Ovarien (Kontrolle) nach Stimulation mit dem *ultrakurzen Protokoll* der Fall war. Bei einer Patientin ohne polyzystische Ovarien (Kontrolle) nach Stimulation mit dem *langen Protokoll* wurde eine Abortinduktion aufgrund einer pränatal diagnostizierten Trisomie vorgenommen.

Mehrlingsschwangerschaften traten in 2 Fällen nach Stimulation mit dem *ultrakurzen Protokoll* auf: bei einer Patientin mit unauffälligen Ovarien und einer Patientin mit PCO. Nach Stimulation mit dem *langen Protokoll* resultierten ebenfalls 2 Mehrlingsschwangerschaften nach IVF/ICSI bei je einer Patientin mit PCO und einer Patientin mit PCOS. In allen Fällen handelte es sich um Gemini.

Aufgrund der geringen Fallzahlen war eine statistische Auswertung der Abortraten und Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften nicht möglich.

5.3. Vergleich der Stimulationsmerkmale und des Stimulationserfolges zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien in Abhängigkeit vom eingesetzten Stimulationsprotokoll

In diesem Kapitel erfolgt eine Gegenüberstellung der erhobenen Daten von Stimulationszyklen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* von Patientinnen mit und ohne polyzystischen Ovarien, um die Besonderheiten der ovariellen Reaktion beim Vorliegen polyzystischer Ovarien herauszuarbeiten. Die Gliederung in 3 Unterkapitel folgt dabei denselben Prinzipien wie in Kapitel 5.2. nach den Gesichtspunkten Charakteristika der Stimulation, ovarielle Reaktion auf die Stimulationsbehandlung und resultierende Schwangerschaftsraten.

5.3.1. Stimulationsmerkmale bei Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien

Eine Übersicht über die untersuchten Merkmale der Stimulation geben getrennt nach Stimulationsprotokollen die **Tabellen 17** und **18**. Die Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede erfolgte für die Patientinnen mit polyzystischen Ovarien mit und ohne Androgenspiegelerhöhung jeweils im Vergleich mit jenen Patientinnen ohne polyzystische Ovarien unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Vergleich der Patientinnen mit PCO mit der Kontrollgruppe

Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne basale Androgenspiegelerhöhung wiesen am Follikelpunktionstag sowohl nach Stimulation mit dem *ultrakurzen* als auch dem *langen Protokoll* einen signifikant niedrigeren FSH-Serumspiegel als die Vergleichsgruppen ohne polyzystische Ovarien auf. Bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* bestand bei einem höheren Anteil der behandelten Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ein LH-Serumspiegel unterhalb der Nachweisgrenze. Dies traf allerdings nur für den Follikelpunktionstag, nicht für den Embryotransfertag, zu. Bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* war kein signifikanter Unterschied in bezug auf die LH-Suppression zwischen Patientinnen mit und jenen ohne polyzystische Ovarien nachweisbar.

Bezüglich Stimulationsdauer und FSH-Gesamtverbrauch waren unabhängig vom Stimulationsprotokoll keine signifikanten Verteilungsunterschiede festzustellen.

Vergleich der Patientinnen mit PCOS mit der Kontrollgruppe

Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und Androgenspiegelerhöhung, welche nach dem *ultrakurzen Protokoll* stimuliert wurden, fielen im Vergleich mit der Patientinnengruppe ohne polyzystische Ovarien durch einen signifikant geringeren FSH-Gesamtverbrauch auf. Bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* war dieses nicht nachweisbar.

Die Behandlungsdauer variierte zwischen Patientinnen mit PCOS und jenen der Kontrollgruppe unabhängig vom Stimulationsprotokoll nicht signifikant.

Die FSH-Serumspiegel der Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und Androgenerhöhung unterschieden sich zwar nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe, waren jedoch unabhängig vom Stimulationsprotokoll tendentiell niedriger (jeweils $p = 0,073$).

Nach Stimulation mit dem *ultrakurzen Protokoll* unterschieden sich die LH-Serumspiegel an den Tagen der Follikelpunktion und des Embryonentransfers der Patientinnen mit PCOS nicht signifikant von jenen der Kontrollgruppe. Hingegen war der Anteil von Patientinnen mit LH-Serumspiegeln unterhalb der Nachweisgrenze bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* in der Gruppe mit PCOS gegenüber der Kontrollgruppe höher. Dieser Unterschied war am Follikelpunktionstag statistisch signifikant ($p < 0,05$), deutete sich tendentiell aber auch am Embryotransfertag an ($p = 0,06$).

Tab. 17: Charakteristika der Stimulation polyzystischer Ovarien nach dem *ultrakurzen Protokoll*

	Kontrolle		PCO	Signifikanz PCO/Kontrolle	PCOS	Signifikanz PCOS/Kontrolle
Dauer der Stimulations- behandlung (Tage)	11		11,5	NS	11	NS
FSH-Gesamtverbrauch (IU)	2100		2137,5	NS	1650	p < 0,05
FSH-Spiegel am FP (mIU/ml)	6,58		3,85	p < 0,05	4,51	NS (p = 0,073)
Vollständig supprimiertes LH am FP*	27 / 44		18 / 28	NS	10 / 22	NS
Vollständig supprimiertes LH am ET*	32 / 40		22 / 26	NS	12 / 16	NS

Tab. 18: Charakteristika der Stimulation polyzystischer Ovarien nach dem *langen Protokoll*

	Kontrolle		PCO	Signifikanz PCO/Kontrolle	PCOS	Signifikanz PCOS/Kontrolle
Dauer der Stimulations- behandlung (Tage)	12		12	NS	12	NS
FSH-Gesamtverbrauch (IU)	1950		2100	NS	2100	NS
FSH-Spiegel am FP (mIU/ml)	5,74		4,08	p < 0,05	4,2	NS (p = 0,073)
Vollständig supprimiertes LH am FP*	17 / 27		21 / 22	p < 0,05	20 / 21	p < 0,05
Vollständig supprimiertes LH am ET*	20 / 25		18 / 19	NS	19 / 19	NS (p = 0,06)

Anmerkungen zu Tab. 17 und 18:

Falls nicht anders angegeben, sind die Mediane der Verteilungsfunktionen wiedergegeben. Die Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede erfolgte paarweise für die PCO- / Kontrollgruppe und die PCOS- / Kontrollgruppe. Bei signifikanten Ergebnissen ist das Signifikanzniveau p angegeben. NS = nicht signifikant. FP = Follikelpunktionstag. ET = Embryotransfertag.

* Anteil der Zyklen mit vollständig supprimiertem LH-Spiegel (LH<0,5 mIU/ml) von allen ausgewerteten Zyklen in absoluten Zahlen.

5.3.2. Ovarielle Reaktion und Follikelreifung beim Vorliegen polyzystischer Ovarien

Die erhobenen Daten, die die Follikelreifung und die ovarielle Reaktion auf die Stimulationsbehandlung dokumentieren, werden in den **Tabellen 19 bis 22** getrennt nach dem *ultrakurzen*- und dem *langen Protokoll* wiedergegeben. Verteilungsunterschiede hinsichtlich dieser Parameter zwischen Patientinnen mit unauffälliger ovarieller Morphologie und solchen mit polyzystischen Ovarien mit und ohne Androgenspiegelerhöhung wurden statistisch mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Lediglich die Berechnung von Verteilungsunterschieden der Überstimulationsgrade der Vergleichsgruppen erfolgte mit Fishers Exaktem Test.

Vergleich der Patientinnen mit PCO mit der Kontrollgruppe

Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung zeichneten sich gegenüber den Vergleichsgruppen unauffälliger ovarieller Morphologie unabhängig vom Stimulationsprotokoll durch eine signifikant ($p < 0,01$) höhere Anzahl punktierter Follikel und gewonnener Eizellen aus, lediglich die Anzahl gewonnener Eizellen bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,054$).

Der Quotient aus Eizellzahl und Anzahl punktierter Follikel differierte nicht, ein relativ höherer Östradiolspiegel pro Follikel ließ sich in der Gruppe mit polyzystischen Ovarien gegenüber der Kontrollgruppe bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* nachweisen ($p > 0,05$).

Beim Vergleich der Serumhormonspiegel zeigten sich die Progesteronspiegel an beiden Untersuchungstagen bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und Stimulation nach dem *langen Protokoll* gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant erhöht. Weiterhin wies die Gruppe mit polyzystischen Ovarien einen signifikant höheren Spiegel freien Testosterons am Tag der Follikelpunktion bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* auf. Östradiol-, Androstendion- und SHBG-Serumspiegel waren jeweils gleich verteilt.

Der Vergleich der Grade der Überstimulation zeigte bei den Patientinnen mit PCO gegenüber den Patientinnen ohne ovarielle Auffälligkeit in beiden Stimulationsgruppen einen größeren Anteil höhergradiger Überstimulationen. Dieses kommt bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* tendentiell ($p = 0,082$), bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* signifikant ($p < 0,05$), zum Ausdruck.

Tab. 19: Ovarielle Reaktion und Follikelreifung bei Stimulation polyzystischer Ovarien nach dem *ultrakurzen Protokoll*

	Kontrolle		PCO	Signifikanz PCO/Kontroll e	PCOS	Signifikanz PCOS/Kontroll e
Anzahl punktierter Follikel	13		20	p < 0,01	28	p < 0,001
Anzahl gewonnener Eizellen	6		11,5	NS (p = 0,054)	12	p < 0,001
Gewonnene Eizellen pro Follikel	0,54		0,52	NS	0,56	NS
Anteil am Östradiolspiegel pro Follikel (pmol/l)	120,08		97,11	p < 0,05	157,17	NS
Östradiol am FP (pmol/l)	1490		1806	NS	3318	p < 0,001
Östradiol am ET (pmol/l)	1680		2292	NS	2759	p < 0,05
Progesteron am FP (nmol/l)	22,75		20,25	NS	35,66	NS (p = 0,061)
Progesteron am ET (nmol/l)	263		271	NS	378,8	NS
Androstendion am FP (nmol/l)	8,07		7,55	NS	10,75	p < 0,001
Freies Testosteron am FP (pmol/l)	4,95		6,0	p < 0,05	6,4	p < 0,05
SHBG am FP (nmol/l)	93,25		125	NS	108,5	NS
Anzahl gescheiterter Embryonentransfers (Ursache)*	1 (keine Zellteilung)		2 (keine Zellteilung)	-	-	-

Wo nicht anders angegeben sind die Mediane der Verteilungsfunktionen wiedergegeben. Die Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede erfolgte paarweise für die PCO-/Kontrollgruppe und die PCOS-/Kontrollgruppe. Bei signifikanten Ergebnissen ist das Signifikanzniveau p angegeben. NS = nicht signifikant. FP = Follikelpunktionstag. ET = Embryotransfertag.

*Beobachtete Fallzahl ohne Berechnung einer statistischen Signifikanz

Tab. 20: Grad der Überstimulation bei Stimulation polyzystischer Ovarien nach dem *ultrakurzen Protokoll*

	Grad der Überstimulation				Signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe
	ungenügend	Grad I	Grad II-III	gesamt	
Kontrolle	11	30	2	43	-
PCO	2	24	-	26	NS (p = 0,082)
PCOS	2	10	6	18	p < 0,05

Angegeben sind absolute Zahlen, signifikante Verteilungsunterschiede wurden paarweise für PCO-/Kontrollgruppe und PCOS-/Kontrollgruppe berechnet. Bei signifikanten Ergebnissen ist das Signifikanzniveau p angegeben. NS = nicht signifikant.

Tab. 21: Ovarielle Reaktion und Follikelreifung bei Stimulation polyzystischer Ovarien nach dem *langen Protokoll*

	Kontrolle		PCO	Signifikanz PCO/Kontroll e	PCOS	Signifikanz PCOS/Kontroll le
Anzahl punktierter Follikel	15		20	p < 0,01	29	p < 0,01
Anzahl gewonnener Eizellen	7,5		13	p < 0,01	11	NS
Gewonnene Eizellen pro Follikel	0,49		0,52	NS	0,43	p < 0,01
Anteil am Östradiolspiegel pro Follikel (pmol/l)	144,24		136,68	NS	146	NS
Östradiol am FP (pmol/l)	2452		2892	NS	3783	NS (p = 0,061)
Östradiol am ET (pmol/l)	2841		3124	NS	6250	p < 0,001
Progesteron am FP (nmol/l)	19,51		29,47	p < 0,05	41,01	NS (p = 0,066)
Progesteron am ET (nmol/l)	197,0		372,6	p < 0,01	255,05	NS
Androstendion am FP (nmol/l)	8,35		10,44	NS	15,76	p < 0,01
Freies Testosteron am FP (pmol/l)	5,66		7,09	NS	9,75	p < 0,001
SHBG am FP (nmol/l)	107,5		103	NS	115,65	NS
Anzahl gescheiterter Embryonentransfers (Ursache)*	1 (keine Eizelle)		-	-	3 (2xkeine Zellteilung, 1xkeine Eizelle)	-

Wo nicht anders angegeben sind die Mediane der Verteilungsfunktionen wiedergegeben. Die Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede erfolgte paarweise für die PCO- / Kontrollgruppe und die PCOS- / Kontrollgruppe. Bei signifikanten Ergebnissen ist das Signifikanzniveau p angegeben. NS = nicht signifikant. FP = Follikelpunktionstag. ET = Embryotransfertag.

*Beobachtete Fallzahl ohne Berechnung einer statistischen Signifikanz

Tab. 22: Grad der Überstimulation bei Stimulation polyzystischer Ovarien nach dem *langen Protokoll*

	Grad der Überstimulation				Signifikanz im Vergleich zur Kontrollgruppe
	ungenügend	Grad I	Grad II-III	gesamt	
Kontrolle	4	22	-	26	-
PCO	1	15	5	21	p < 0,05
PCOS	1	12	7	20	p < 0,001

Angegeben sind absolute Zahlen, signifikante Verteilungsunterschiede wurden paarweise für PCO-/ Kontrollgruppe und PCOS-/ Kontrollgruppe berechnet. Bei signifikanten Ergebnissen ist das Signifikanzniveau p angegeben. NS = nicht signifikant.

Vergleich der Patientinnen mit PCOS und der Kontrollgruppe

Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und Androgenspiegelerhöhung traten im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne ovarielle Auffälligkeiten in beiden Stimulationsprotokollen durch eine signifikant höhere Anzahl punktierter Follikel in Erscheinung. Dieses traf bei Stimulation nach dem *ultrakurzen*, nicht jedoch nach dem *langen Protokoll* auch auf die Anzahl gewonnener Eizellen zu. Der Quotient aus gewonnenen Eizellen und punktierten Follikeln war in der Depot-Gruppe bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien gegenüber der Vergleichsgruppe ohne diese Auffälligkeit dabei signifikant erniedrigt.

Die Östradiolserumspiegel an beiden Untersuchungstagen waren bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und Androgenspiegelerhöhung gegenüber der Kontrollgruppe unabhängig vom eingesetzten Stimulationsprotokoll erhöht. Bei Stimulation nach dem *Depot-Protokoll* war dieses am Tag der Follikelpunktion tendentiell erkennbar ($p = 0,066$), am Tag des Embryonentransfers aufgrund steigender Serumöstradiolkonzentrationen signifikant ($p < 0,001$). Bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* hingegen bestand an beiden Tagen ein signifikant höherer Östradiolserumspiegel als in der Vergleichsgruppe – sowohl am Embryotransfertag als auch am Follikelpunktionstag. Nach beiden Stimulationsprotokollen bestand ein tendentiell höherer Progesteronserumspiegel am Follikelpunktionstag ($p = 0,061$ nach dem *ultrakurzen*-, $p = 0,066$ nach dem *langen Protokoll*) als bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien. Androstendion und freies Testosteron waren ebenfalls unabhängig vom eingesetzten Protokoll bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und hormoneller Störung signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht.

Es konnte bei signifikant mehr Patientinnen der PCO-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe ein höhergradiges Überstimulationssyndrom unabhängig vom Stimulationsprotokoll (*ultrakurzes Protokoll*: $p < 0,05$; *langes Protokoll*: $p < 0,001$) nachgewiesen werden.

5.3.3. Vergleich der Schwangerschaftsraten, Implantationsraten und Endometriumdicke am Follikelpunktionstag zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien

Nachfolgend wurden die erzielten Schwangerschaftsraten und assoziierte Daten wie Endometriumdicke, Anzahl übertragener Embryonen und Implantationsraten von Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien miteinander verglichen. Die Ergebnisse sind in den **Tabellen 23** und **24** wiedergegeben. Signifikante Verteilungsunterschiede wurden unter Gegenüberstellung von Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien unter

Tab. 23: Schwangerschaften pro Embryonentransfer bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll*

	Kontrolle		PCO	Signifikanz PCO/Kontroll e	PCOS	Signifikanz PCOS/Kontroll e
Anzahl übertragener Embryonen	3		3	NS	3	NS
Implantationsrate	4,4 %		7,6 %	NS	3,0 %	NS
Endometriumdicke (mm)	11,0		10,35	p < 0,05	9,5	NS (p = 0,079)
Schwangerschaften/ Embryotransfer	4 / 43		4 / 26	NS	2 / 22	NS
Zwillingsschwanger- schaften*	1		1	-	-	-
Frühaborte*	1		1	-	-	-

*aufgrund der geringen Fallzahl ohne Berechnung einer statistischen Signifikanz

Tab. 24: Schwangerschaften pro Embryotransfer bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und Stimulation nach dem *langen Protokoll*

	Kontrolle		PCO	Signifikanz PCO/Kontrolle	PCOS	Signifikanz PCOS/Kontrolle
Anzahl übertragener Embryonen	3		3	NS	3	NS
Implantationsrate	9,1 %		14,8 %	NS	10,2 %	NS
Endometriumdicke (mm)	12		12	NS	11	p < 0,05
Schwangerschaften/ Embryotransfer	6 / 26		6 / 22	NS	4 / 19	NS
Zwillingsschwanger- schaften*	-		1	-	-1	-
Frühaborte*	2		1	-	-	-

* aufgrund der geringen Fallzahl ohne Berechnung einer statistischen Signifikanz

Anmerkungen zu **Tab. 23** und **24**:

„Anzahl übertragener Embryonen“ und „Endometriumdicke“ sind als Medianwerte der Verteilungsfunktionen angegeben, alle übrigen Parameter mit Ausnahme der „Implantationsrate“ als beobachtete Fallzahl. Die Berechnung statistisch signifikanter Verteilungsunterschiede erfolgte paarweise für die PCO-/Kontrollgruppe und die PCOS-/Kontrollgruppe. Bei signifikanten Ergebnissen ist das Signifikanzniveau p angegeben. NS = nicht signifikant.

Zuhilfenahme des Mann-Whitney-U-Tests (übertragene Embryonen und Endometriumdicke), bzw. Fishers Exaktem Test (Schwangerschaftsraten und Implantationsraten) berechnet. Auch Mehrlingsschwangerschaften (ausschließlich Gemini) und Frühaborte sind mit aufgeführt, ohne daß aufgrund der geringen Fallzahlen statistische Berechnungen angestellt wurden.

Die Schwangerschaftsraten zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien differierten unabhängig vom Stimulationsprotokoll nicht signifikant, selbst wenn man die Patientengruppen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* zur Berechnung zusammenfaßt (nicht mit dargestellt). Gleiches gilt für die Implantationsraten.

Die Anzahl der pro Transfer übertragenen Embryonen war in allen Gruppen gleich verteilt.

Die Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien war durch eine geringere Endometriumdicke am Follikelpunktionstag gekennzeichnet. Signifikant war dieser Unterschied in der Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung nach Stimulation mit dem *ultrakurzen Protokoll* sowie in der Gruppe mit polyzystischen Ovarien und Androgenspiegelerhöhung nach Stimulation mit dem *langen Protokoll*. Bei letztgenannter Gruppe zeigte sich jedoch auch nach Stimulation mit dem *ultrakurzen Protokoll* eine richtungsweisende Tendenz ($p = 0,079$) zu einer geringeren Endometriumdicke gegenüber der Vergleichsgruppe mit unauffälligen Ovarien.

6. DISKUSSION

Die modernen Methoden der Assistierten Reproduktion zur Behandlung der Sterilität bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch erfordern die Gewinnung mehrerer befruchtungsfähiger Eizellen der betroffenen Patientinnen, um so die Aussichten auf eine erfolgreiche In-Vitro-Fertilisation mit anschließendem Embryonentransfer zu erhöhen.

Zu diesem Zweck sind verschiedene Stimulationsprotokolle entwickelt worden, unter denen sich besonders diejenigen bewährt haben, bei denen eine hochdosierte Gonadotropintherapie mit der Gabe von GnRH-Agonisten kombiniert wird. Dadurch wird ein polyfollikuläres Wachstum ermöglicht und gleichzeitig ein prematurer LH-Anstieg in den meisten Fällen vermieden.

Das *lange* und das *ultrakurze Protokoll* stellen dabei unterschiedliche Therapieansätze dar, die durch den Zeitpunkt des Beginns und der Dauer der Applikation des GnRH-Analogons charakterisiert sind. Hieraus resultieren unterschiedliche Effekte auf die Stimulationsbehandlung, die kontrovers diskutiert und bewertet werden.

Zentrale und strittige Fragen sind, ob das Ausmaß der hypophysären Blockade nach dem *ultrakurzen Protokoll* ausreicht, um einen vorzeitigen LH-Anstieg effektiv zu verhindern und zweitens, ob sich der endogene Gonadotropinanstieg durch den Beginn der GnRH-a-Applikation in der frühen Follikelphase negativ auf die follikuläre Entwicklung auswirkt.

Um die unterschiedlichen Effekte des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* auf follikuläre Reifung und resultierende Schwangerschaftsraten zu analysieren, wurden die erhobenen Daten von 94 Stimulationzyklen des *ultrakurzen Protokolls* und 71 Zyklen des *langen Protokolls* ausgewertet und miteinander verglichen.

Einen zweiten wesentlichen Aspekt der vorliegenden Arbeit stellt die Berücksichtigung der sonografischen und endokrinen Ausgangsbefunde der Patientinnen bei der Datenauswertung dar, da sich herausgestellt hat, daß Patientinnen mit polyzystischen Ovarien in besonderer Weise auf eine ovarielle Stimulation reagieren. Diese Besonderheiten konnten für Patientinnen mit dem Vollbild eines PCO-Syndroms bereits durch zahlreiche Untersuchungen belegt werden, während sich erst in jüngerer Zeit die Erkenntnis durchsetzt, daß diese in ähnlicher Weise auch für sonst klinisch asymptomatische Patientinnen mit polyzystischen Ovarien zutreffen. Ziel der Differenzierung zwischen Patientinnen mit unauffälligen Ovarien und polyzystischen Ovarien ohne (PCO) bzw. mit Hyperandrogenämie (PCOS) war es, diese Besonderheiten der ovariellen Reaktion darzustellen sowie herauszufinden, ob zwischen den untersuchten Patientinnengruppen Unterschiede hinsichtlich ihrer Reaktion auf die untersuchten Stimulationsprotokolle bestehen.

Bei der Datenauswertung wurde eine Gliederung befolgt, die die unterschiedlichen Aspekte der Stimulationsbehandlung berücksichtigt:

- Merkmale der Stimulation, welche durch Stimulationsdauer, FSH-Verbrauch, FSH-Serumspiegel am Follikelpunktionstag sowie die Effektivität der hypophysären Suppression charakterisiert ist,
- ovarielle Reaktion, welche sich in den Serumhormonspiegeln der sezernierten Sexualhormone, der Anzahl und Qualität der punktierten Follikel und gewonnenen Eizellen sowie dem Grad der Überstimulation widerspiegelt,
- Schwangerschaftsraten, unter Berücksichtigung der Implantationsraten und Endometriumdicke am Follikelpunktionstag.

Bei den untersuchten Sexualhormonserumspiegeln handelt es sich um die Östradiol- und Progesteronserumspiegel am Follikelpunktions- und Embryotransfertag sowie um die Spiegel von freiem Testosteron und Androstendion am Follikelpunktionstag. Zusätzlich wurden die SHBG-Spiegel am Follikelpunktionstag bestimmt.

Hierzu muß kritisch angemerkt werden, daß die Progesteron- und Östradiolserumspiegel periovulatorisch starken Änderungen unterliegen. Als „Endpunkt“ der follikulären Stimulation wäre aus wissenschaftlicher Sicht eine Bestimmung der Östradiolserumkonzentrationen am Tag der Ovulationsauslösung wünschenswert gewesen. Dieser kann jedoch bis zum Tag der Follikelpunktion und des Embryonentransfers sowohl abfallen als auch ansteigen (insbesondere beim Überstimulationssyndrom), so daß ein direkter Rückschluß von diesen Werten auf die Werte des Tages der Ovulationsauslösung nicht sicher möglich ist. Hingegen war ein prämaturer Progesteronanstieg bei Nachweis supprimierter LH-Serumspiegel im Verlauf der Stimulation sowie am Tag der Follikelpunktion und des Embryonentransfers bereits ausgeschlossen. Da die Patientinnen ihre Ovulationsauslösung jedoch selbst zu Hause vornahmen, wurde aufgrund des erforderlichen zeitlichen Mehraufwandes, der mit einer weiteren Blutentnahme verbunden gewesen wäre, auf diese zusätzliche Information verzichtet.

Weiterhin kann die Berechnung der Quotienten aus Serumöstradiolspiegel bzw. Eizellzahl und Anzahl punktierter Follikel nur als grobe Annäherung zur Einschätzung der follikulären Reife verstanden werden. Qualitätsmerkmale der gewonnenen Embryonen konnten nicht untersucht werden, da standardisierte Kriterien zur Beurteilung der Embryonenmorphologie noch nicht über den gesamten untersuchten Behandlungszeitraum zur Verfügung standen. Diese sind erst seit 1998 deutschlandweit verfügbar und gehen auf einen Vorschlag der „Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen“ zurück (Hoppe et al., 1998). Die Erfassung der Implantationsraten, die von der Embryoqualität maßgeblich, aber nicht ausschließlich abhängen, geben nur einen indirekten Hinweis auf die Qualität der übertragenen Embryonen.

6.1. Untersuchte Gruppen

6.1.1. Ausgangsbefunde der Patientinnen ohne und mit polyzystischen Ovarien

Zunächst erfolgte eine Überprüfung der 3 unterschiedenen Untergruppen hinsichtlich einiger nach heutigem Wissensstand bei der Pathogenese des polyzystischen Ovarsyndroms wesentlicher Faktoren. Zu diesen zählen die Serumhormonspiegel der Androgene, einschließlich der Konzentrationen des SHBG sowie die Gonadotropine LH und FSH. Zusätzlich wurde auch der Body-Mass-Index in den Vergleich mit einbezogen, da das Vorhandensein einer Adipositas mit einer relativen Insulinresistenz der Peripherie die Entstehung polyzystischer Ovarien begünstigt (Cano et al., 1997; Lanzzone et al., 1998).

Dabei wies die Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien und hormoneller Störung (PCOS) wie zu erwarten hinsichtlich aller (mit Ausnahme von DHEAS) untersuchten Parameter signifikante und hochsignifikante Abweichungen gegenüber der Kontrollgruppe auf: eine LH-Erhöhung, eine FSH-Erniedrigung, eine erhöhte LH-/FSH-Ratio, erniedrigte SHBG-Spiegel und erhöhte Androstendion- und Testosteronspiegel. Weiterhin zeigte sich ein erheblich erhöhter Body-Mass-Index bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und Androgenerhöhung gegenüber der Kontrollgruppe ohne polyzystische Ovarien. Diese Befunde stimmen mit denen anderer Untersucher überein (Hamori et al., 1992; Owen et al., 1992; Cano et al., 1997; Taylor, 1998).

Auch bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung waren signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe nachweisbar. Dieses betrafen die basalen LH-Serumspiegel, welche signifikant höher waren, die LH-/FSH-Ratio, die sich ebenfalls erhöht zeigte, den SHBG-Serumspiegel, der erniedrigt war sowie den Body-Mass-Index, der bei Patientinnen mit PCO höher lag als in der Vergleichsgruppe mit unauffälligen Ovarien.

Interessant sind folgende Feststellungen:

- 1.) Bezüglich der von der Kontrollgruppe abweichenden Parameter nahmen die Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung eine Mittelstellung zwischen jenen mit polyzystischen Ovarien und Androgenerhöhung und den Patientinnen mit unauffälligen Ovarien ein.
- 2.) Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung besaßen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere LH-Spiegel, ohne jedoch den Referenzbereich zu überschreiten und eine höhere LH-/FSH-Ratio.
- 3.) Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung besaßen signifikant höhere basale FSH-Serumspiegel als Patientinnen mit polyzystischen Ovarien mit Androgenspiegelerhöhung; auch zeichnete sich eine Tendenz höherer FSH-

Serumspiegel gegenüber der Kontrollgruppe mit unauffälligen Ovarien ab, die jedoch nicht statistisch signifikant war ($p=0,052$).

Diese Beobachtungen bekräftigen die Auffassung, daß es sich bei der Erscheinung polyzystischer Ovarien mit und ohne Androgenspiegelerhöhung um verschieden starke Ausprägungsformen der gleichen Krankheitsentität handelt, da die Veränderungen weitgehend gleichsinnig sind (Homburg, 1996; Franks, 1997).

Bemerkenswert ist die relative Erhöhung des basalen FSH-Spiegels bei Patientinnen mit PCO, ein Ergebnis welches sich signifikant gegenüber den Patientinnen mit PCOS, tendentiell jedoch auch gegenüber der Kontrollgruppe abzeichnete. Diese Beobachtung könnte erklären, warum bei diesen Patientinnen trotz erhöhter LH-Spiegel keine Androgenisierung vorliegt, da ausgehend vom Zwei-Zell-Zwei-Gonadotropin-Modell der Sexualhormonsynthese (Armstrong und Dorrington, 1979) noch genügend FSH zirkuliert, um die Aromatasekapazität der Granulosazellen und damit den Androgenabbau aufrechtzuerhalten. Der hohe FSH-Spiegel kompensiert somit gewissermaßen den erhöhten LH-Spiegel.

Weiterhin konnte, wie in der Literatur beschrieben (Taylor, 1998; Acién et al., 1999), ein positiver Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und der Ausprägung polyzystischer Ovarien bestätigt werden.

6.1.2. Anamnestische Daten, BMI, Behandlungsindikationen

Neben dem verwendeten Stimulationsprotokoll und der Morphologie der Ovarien haben auch andere Faktoren Einfluß auf den Verlauf der Stimulationsbehandlung. Daher wurden die untersuchten Gruppen zunächst einer Überprüfung auf anerkannte Einflußgrößen unterzogen, wie: Alter der Patientinnen, Kinderwunschdauer, Body-Mass-Index, Sterilitätsursache und Behandlungsindikation.

Das Alter der behandelten Patientinnen lag im Median zwischen 30,3 und 33 Jahren und unterschied sich lediglich in der Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien und Androgenerhöhung signifikant zwischen jenen, welche nach dem *ultrakurzen* (33 Jahre) und jenen, die nach dem *langen Protokoll* (30,3 Jahre) stimuliert wurden. Diese beiden Gruppen stellten auch jene mit der längsten (10 Jahre) und kürzesten (4,5 Jahre) Kinderwunschdauer aller untersuchten Patientinnengruppen dar. Dieser Unterschied muß bei der Interpretation der Stimulationsergebnisse zwischen diesen beiden Patientinnengruppen berücksichtigt werden, obwohl man von einem merklich schlechteren Stimulationserfolg erst ab über 35

Jahren ausgeht (Arthur et al., 1994). Bei allen anderen Gruppen waren Alter und Kinderwunschdauer statistisch gleichverteilt.

Der Body-Mass-Index war zwischen den Vergleichsgruppen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* gleich verteilt (23,0-26,85). Es konnten signifikant höhere BMI-Werte bei Patientinnen mit PCOS gegenüber den Patientinnen mit sonografisch unauffälligen Ovarien nachgewiesen werden. Dieser Unterschied ist im Rahmen des Symptomenkomplexes des PCO-Syndroms zu werten.

Die Untersuchung der Sterilitätsursachen belegt eine Gleichverteilung innerhalb der drei Untergruppen zwischen den Kollektiven des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*. Hingegen wiesen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien (PCO und PCOS) eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Sterilitätsursachen gegenüber Patientinnen mit unauffälligen Ovarien auf. Dieser Verteilungsunterschied beruhte im allgemeinen auf einem höheren Anteil der primären zur sekundären Sterilität bei Patientinnen mit PCO und PCOS. Die einzige Ausnahme stellten die Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung, die nach dem *langen Protokoll* stimuliert wurden dar. Dieses Ergebnis könnte einer rein zufälligen Verteilung entsprechen, kann jedoch auch Ausdruck der zugrunde liegenden tiefgreifenden endokrinen Störung bei polyzystischen Ovarien sein, die die Fertilität zusätzlich zur gestellten Behandlungsindikation beeinträchtigt. Die Beobachtung, daß auch normoovulatorische Frauen mit polyzystischen Ovarien häufiger von einer Subfertilität betroffen sind als Frauen mit unauffälligen Ovarien, ist nicht neu (Eden et al., 1989) .

Bezüglich des Indikationsspektrums bestand im Vergleich der untersuchten Gruppen fast ausnahmslos eine Gleichverteilung mit einer andrologisch bedingten Infertilität als führender Indikation, gefolgt von einer tubaren und schließlich gemischt tubar/andrologischen Sterilität. Eine Ausnahme bildeten die Patientinnen mit PCO und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll*. Bei ihnen überwogen weitaus die andrologischen Indikationen, wobei gemischt tubar/andrologische in dieser Gruppe nicht festgestellt werden konnten. Da die vorliegende Untersuchung jedoch vor allem die Gegebenheiten der Stimulation seitens der Patientin berücksichtigt, kann diese Größe lediglich die Schwangerschaftsrate beeinflussen. Dieser Einfluß kann jedoch vernachlässigt werden, da IVF und ICSI heutzutage zu nahezu identischen Schwangerschaftsraten führen (DIR, 2000).

6.2. Vergleich des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*

6.2.1. Charakteristika des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls*

Endogener LH-Anstieg und LH-Suppression am Follikelpunktions- und Embryotransfertag

Zunächst kann festgehalten werden, daß keiner der untersuchten Zyklen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* aufgrund eines vorzeitigen LH-Anstieges abgebrochen werden mußte. Dies belegt die Effektivität beider Protokolle hinsichtlich der hypophysären Suppression, was im Einklang zu den Untersuchungen anderer Autoren steht (Check et al., 1992; Sungurtekin und Jansen, 1995; Ron-El et al., 1998).

Nach den allgemeinen Kenntnissen über die Pharmakodynamik bei fortgesetzter GnRH-a-Zufuhr folgt auf eine initiale Ausschüttung der hypophysären Hormone, dem sogenannten Flare-up, eine Phase völliger hypophysärer Refraktärität, die nach etwa 1-2 Wochen erreicht und durch hypogonadotrope LH- und FSH-Serumkonzentrationen gekennzeichnet ist (Broekmans et al., 1992; Broekmans et al., 1993).

In Übertragung dieses Modells auf das hier untersuchte *lange Protokoll* bedeutet dies einen Flare-up in der zweiten Hälfte der Lutealphase des Vorzyklus, während der Zustand völliger hypophysärer Refraktärität mit Beginn der Follikelphase des Stimulationszyklus etwa 1-2 Wochen später erreicht wird und noch über mehrere Wochen anhält.

Derartige pharmakokinetische Untersuchungen liegen jedoch für die Kurzzeitanwendung von GnRH-a über drei Tage, wie beim *ultrakurzen Protokoll* der Fall, nicht vor. Man kann zwar theoretisch davon ausgehen, daß sich bei dreitägiger Applikation ein Flare-up-Effekt in der frühen Follikelphase des Stimulationszyklus entfaltet, nicht jedoch ob und zu welchem Zeitpunkt eine hypophysäre Blockade einsetzt bzw. wie lange diese anhält. Allerdings zeigen Untersuchungen über die Applikation kurzwirksamer GnRH-a nach dem Schema eines *langen Protokolls*, daß die hypophysäre Blockade (definiert als ausbleibende hypophysäre Reaktion auf einen GnRH-a-Test) noch bis etwa 7 Tage nach deren Absetzen anhält (Porcu et al., 1994).

Das bedeutet in Übertragung auf die ultrakurze Anwendung des GnRH-a vom 2.-4. Zyklustag unter der Annahme einer noch über 7 Tage bestehenden hypophysären Blockade das folgende: Bei einer durchschnittlichen Stimulationsdauer von 11 Tagen nach dem *ultrakurzen Protokoll* beginnend ab dem 3. Zyklustag würde die Gewinnung der ersten LH-Serumprobe am Tag der Follikelpunktion (unter Berücksichtigung eines zusätzlichen Tages zur Ovulationsauslösung) etwa 4 Tage nach der theoretisch errechneten Aufhebung der hypophysären Blockade, die Gewinnung der Probe am Tag des Embryonentransfers sogar erst 6 Tage später erfolgen.

Im Gegensatz hierzu stehen die erzielten Ergebnisse der Untersuchung der LH-Suppression nach dem *ultrakurzen Protokoll*: in allen untersuchten Gruppen lag bei der überwiegenden Mehrzahl der Patientinnen am Embryotransfertag ein LH-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze vor, am Follikelpunktionstag mit Ausnahme der Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien und Androgenspiegelerhöhung immerhin bei über der Hälfte der Patientinnen.

Aus diesen Ergebnissen resultierend sind die publizierten Untersuchungen der Pharmakodynamik der GnRH-Analoga, die von einer längerfristigen Applikation, wie bei den *langen Stimulationsprotokollen* der Fall, ausgehen, offensichtlich nicht direkt auf die *ultrakurze* Anwendung übertragbar. Diese birgt nach den vorliegenden Ergebnissen ein nicht zu unterschätzendes Potential im Hinblick auf eine mittelfristige potente Hypophysenblockade in sich. Sungurtekin und Jansen (1995) konnten beim Vergleich der Serum-LH-Spiegel nach ultrakurzer und fortgesetzter Gabe von GnRH-a sogar eine intensivere Suppression des endogenen LH nach Absetzen einer ultrakurzen Gabe über 5 Tage gegenüber der fortgesetzten Gabe feststellen. Eine einleuchtende Erklärung für diese Beobachtung konnte jedoch nicht gegeben werden, so daß an dieser Stelle weitere Untersuchungen zur Pharmakodynamik bei ultrakurzer GnRH-a-Anwendung zu fordern wären, um die in der vorliegenden Arbeit angestellten Beobachtungen zu untermauern und die zugrundeliegenden Mechanismen zu erforschen.

Betrachtet man die LH-Serumspiegel am Tag der Follikelpunktion und des Embryonentransfers nach Stimulation mit dem *langen Protokoll*, ist festzustellen, daß der überwiegende Anteil der Patientinnen LH-Serumspiegel unterhalb der Nachweisgrenze aufweist. Diese Aussage trifft für alle endokrinologischen Untergruppen zu und steht im Einklang mit veröffentlichten Untersuchungen zur Pharmakodynamik des Depot-Protokolls (Broekmans et al., 1993; Porcu et al., 1995).

Ein direkter quantitativer Vergleich des Ausmaßes der hypophysären Suppression zwischen Stimulationszyklen des *ultrakurzen* und des *langen Protokolls* anhand der festgelegten Kriterien erscheint nicht sinnvoll.

Als vollständig supprimiert galten LH-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze, die, nach den vom Institut für Laborchemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführten Bestimmungsmethoden, mit 0,5 mIU/ml angegeben wird. Höhere Serumkonzentrationen wurden als unvollständige hypophysäre Suppression gewertet. Diese Grenze wurde willkürlich gewählt, da in der Literatur keine konkreten Angaben über LH-Schwellenwerte zu finden sind, oberhalb derer eine Beeinträchtigung des Follikelwachstums zu erwarten ist (Hillier, 1996). D.h., ein unwesentlich über 0,5 mIU/ml liegender Wert, der bereits als

unvollständige Suppression erfaßt wurde, muß nicht automatisch eine für die Follikelreifung unzureichende Suppression bedeuten. Zudem ist bekannt, daß unter dem Einfluß der GnRH-Analoga endogenes LH von verminderter Bioaktivität sezerniert wird, was bedeutet, daß das mit Hilfe eines Immunassays nachgewiesene LH nicht dessen biologische Wirksamkeit widerspiegelt (Loumaye, 1990).

Die vorgenommene Einteilung in Stimulationszyklen mit vollständiger und unvollständiger LH-Suppression kann somit nur als grobes Hilfsmittel zur Einschätzung der Effektivität der hypophysären Blockade verstanden werden. Allein ein vorzeitiger Anstieg der Progesteronserumkonzentrationen ist beweisend für eine unzureichende hypophysäre Blockade. Dieser konnte in allen untersuchten Stimulationszyklen unabhängig vom eingesetzten Stimulationsprotokoll ausgeschlossen werden.

Dauer der Stimulationsbehandlung und FSH-Gesamtverbrauch

Bei der Betrachtung der Dauer der Stimulationsbehandlung und des FSH-Gesamtverbrauches läßt sich folgendes feststellen: die Patientinnen ohne polyzystische Ovarien sowie mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung zeigten eine Gleichverteilung hinsichtlich Stimulationsdauer und FSH-Gesamtverbrauch zwischen den Gruppen mit Stimulation nach dem *ultrakurzen* und nach dem *langen Protokoll*. Hierbei lag die mediane Stimulationsdauer zwischen 11 und 12 Tagen, der FSH-Gesamtverbrauch zwischen 1950 und 2150 IU pro Stimulationszyklus. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Untersuchungen von Tan (1996), widerspricht aber publizierten Daten, die insbesondere die Gonadotropinersparnis bei Stimulation nach *Flare-Protokollen* propagieren (Marcus et al., 1993; Bhattacharya und Templeton, 1998). Die Übertragbarkeit der veröffentlichten Untersuchungen auf die vorliegenden Daten ist begrenzt, da die Stimulation jeweils mit verschiedenen Kombinationen pharmakologisch unterschiedlicher Gonadotropine und GnRH-Analoga erfolgte. Die verschiedenen Bestandteile und Wirkungen der Gonadotropine wurden bereits in Kapitel 2.3.2.1. erörtert. In diesem Zusammenhang sei auf Untersuchungen verwiesen, die auf unterschiedliche Effekte verschiedener untersuchter GnRH-Analoga auf die ovarielle Östradiolsynthese hinweisen (Bussenot et al., 1991; Parinaud et al., 1992). Zu berücksichtigen sind ebenfalls variierende Auswahlkriterien der untersuchten Patientinnen.

Allein in den Gruppen mit polyzystischen Ovarien und Androgenspiegelerhöhung zeichnete sich eine signifikant ($p < 0,05$) längere Stimulationsdauer bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* (12 Tage) gegenüber dem *ultrakurzen Protokoll* (11 Tage) ab, sowie ein tendentiell ($p = 0,063$) höherer FSH-Verbrauch pro Stimulationszyklus (2100 IU gegenüber 1650 IU nach dem *ultrakurzen Protokoll*).

Eine Erklärung hierfür wäre eine zurückhaltendere ovarielle Stimulation mit frühzeitigem Absetzen des Gonadotropins, zur Vermeidung eines vorzeitigen LH-Anstiegs, aufgrund der vermeintlich schwächeren LH-supprimierenden Potenz des *ultrakurzen Protokolls*. Daß sich dieses besonders bei Patientinnen mit PCOS ausgewirkt hat, könnte damit zusammenhängen, daß diese wesentlich mehr Follikel rekrutiert haben als die Vergleichsgruppen mit PCO bzw. unauffälligen Ovarien. Die begleitend hohen Östradiolserumspiegel könnten dabei die Befürchtung eines vorzeitigen endogenen LH-Anstiegs verstärkt haben.

Insgesamt konnte nicht nachgewiesen werden, daß die Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* zu einer Einsparung der FSH-Gesamtmenge führt bzw. die Stimulationsdauer durch Ausnutzung des endogenen GnRH-a-induzierten Gonadotropinanstiegs verkürzt werden kann. Auch die Hypothese eines direkten supprimierenden Effektes der GnRH-Analoga über spezifische ovarielle Rezeptoren, die zu einem höheren Gonadotropinbedarf bei Suppression nach dem *langen Protokoll* führen sollen (Smitz et al., 1994), läßt sich anhand der vorliegenden Daten nicht stützen.

FSH-Serumspiegel am Follikelpunktionstag

Der Vergleich der FSH-Serumspiegel am Follikelpunktionstag zwischen den beiden Protokollen bot keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse.

Die Betrachtung der LH-Serumspiegel konnte bereits zeigen, daß mit beiden Protokollen eine sehr weitreichende hypophysäre Suppression gelungen ist, die nicht nur die Suppression der LH-, sondern auch der FSH-Freisetzung betrifft. Es kann davon ausgegangen werden, daß das detektierte Serum-FSH vorwiegend aus der exogenen Zufuhr stammt, und daß dessen Konzentration a) von der Höhe der letzten Dosis und b) vom Zeitpunkt der letzten Dosisapplikation abhängt. Andererseits richten sich individuelle Dosisanpassung und Zeitraum zwischen letzter FSH-Injektion und der Ovulationsauslösung mittels hCG nach der ovariellen Reaktion der Patientin. Rückschließend bedeutet dies für die untersuchten FSH-Serumspiegel des Follikelpunktionstages, daß die Patientinnen unabhängig vom verwendeten Stimulationsprotokoll in der letzten Stimulationsphase eine gleichförmige ovarielle Reaktion zeigten. Gestützt wird diese Interpretation durch den Nachweis niedrigerer FSH-Serumspiegel am Tag der Follikelpunktion bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien (PCO und PCOS) gegenüber den Kontrollgruppen mit unauffälligen Ovarien unabhängig vom Stimulationsprotokoll. Dieser Fakt läßt sich mit den Besonderheiten der ovariellen Reaktion polyzystischer Ovarien auf die hochdosierte Gonadotropinstimulation erklären, da diese in der Regel eine höhere Anzahl wachsender Follikel und höhere Östradiolserumspiegel produzieren. Bei einer starken ovariellen Reaktion („high response“) ist es üblich, die FSH-Dosis gegen Ende der Stimulation zu reduzieren und zur Minimierung

des Risikos der Entwicklung eines Überstimulationssyndroms die Ovulationsauslösung um bis zu 36 Stunden nach Absetzen der Gonadotropine hinauszuzögern (Sher et al., 1993). Hieraus resultierten bei den untersuchten Patientinnen mit PCO und PCOS niedrigere FSH-Serumspiegel am Follikelpunktionstag.

6.2.2. Ovarielle Reaktion und Follikelreifung in Abhängigkeit vom eingesetzten Stimulationsprotokoll

Um die ovarielle Reaktion auf die Stimulationsbehandlung beurteilen zu können, wurden die Anzahl punktierter Follikel und gewonnener Eizellen, der Serumhormonspiegel von Östradiol und Progesteron am Follikelpunktions- und Embryotransfertag sowie die Konzentrationen von freiem Testosteron, Androstendion und SHBG am Follikelpunktionstag untersucht. Zur Einschätzung der follikulären Reife erfolgte die Berechnung der Quotienten aus der Zahl gewonnener Eizellen und dem Serumöstradiolspiegel pro Anzahl der punktierten Follikel. Schließlich erfolgte eine Einteilung aller durchgeführten Stimulationszyklen in Grade der Überstimulation nach WHO-Kriterien, die eine sonografische Beurteilung der Ovargrößen, eine Aszitesmessung und klinische Kriterien berücksichtigt.

Der Vergleich aller genannten Parameter erbrachte für die Kontrollgruppen (Patientinnen mit unauffälligen Ovarien) zwischen *ultrakurzem* und *langem Protokoll* keine Unterschiede.

In der Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung (PCO) konnten hingegen Unterschiede festgestellt werden: bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* wurden trotz gleicher Anzahl punktierter Follikel (je 20 im Median) signifikant mehr Eizellen gewonnen (13 beim *langen*; 11,5 beim *ultrakurzen Protokoll*), wobei sich die Serumspiegel aller untersuchten Hormone mit Ausnahme von freiem Testosteron sowie SHBG, signifikant höher darstellten. Hieraus resultierte ein signifikant höherer Quotient aus Östradiol und der Anzahl punktierter Follikel (136,68 gegenüber 97,11 pmol/l). Ebenfalls lagen bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* signifikant mehr höhergradige Stadien (Grad II-III) des Überstimulationssyndroms vor, wobei in keinem Fall eine stationäre Behandlung erforderlich wurde.

Hingegen konnte bei den Patientinnen mit PCOS und Stimulation nach dem *Depot-Protokoll* im Vergleich mit dem Kollektiv, welches nach dem *ultrakurzen Protokoll* stimuliert wurde, lediglich ein signifikant höherer Östradiolserumspiegel am Embryotransfertag und höherer Serumspiegel freien Testosterons am Follikelpunktionstag festgestellt werden. Nicht signifikant unterschiedlich dagegen waren die Anzahl punktierter Follikel und gewonnener

Eizellen sowie die Quotienten aus Serumöstradiolspiegel bzw. Zahl gewonnener Eizellen und Anzahl punktierter Follikel. Auch der Vergleich der resultierenden Grade der Überstimulation bot keine signifikanten Unterschiede.

Follikelrekrutierung

Da in allen untersuchten Patientinnengruppen unabhängig vom eingesetzten Stimulationsprotokoll eine vergleichbare Anzahl von Follikeln punktiert werden konnte, läßt sich schlußfolgern, daß die Phase der Rekrutierung einer Follikelkohorte, welche in den Wachstumsprozeß eintrat, mit beiden Protokollen gleich erfolgreich angeregt werden konnte. Dieses Ergebnis stützt die Berichte anderer Untersucher (Check et al., 1992; Marcus et al., 1993).

Follikuläre Entwicklung

In der Kontrollgruppe waren die weiteren Wachstumsbedingungen weitgehend identisch, da sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Parameter nachweisen ließen.

Bei den Patientinnen mit PCO ohne Androgenspiegelerhöhung stellt sich dieses anders dar: Sowohl die größere Anzahl gewonnener Eizellen, als auch die höheren Serumspiegel der follikulären Hormone und schließlich der höhere Östradiol-/ Follikelquotient bei den Patientinnen des *langen Protokolls* sprechen für eine höherer Anzahl reifer Follikel zum Zeitpunkt der Punktion im Vergleich zur Stimulationsgruppe des *ultrakurzen Protokolls*. Stimulationsdauer und eingesetzte FSH-Gesamtmenge unterschieden sich dabei nicht statistisch signifikant.

Geht man von einer gleich großen Anzahl sich entwickelnder Follikel nach beiden Stimulationsprotokollen aus (bei den Patientinnen mit PCO je 20), so müßten sich unter optimalen Stimulationsbedingungen im Laufe des Wachstums ähnliche Kurvenverläufe der Serumöstradiolkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit ergeben. Ausgehend von diesem Kurvenverlauf bestehen 3 Möglichkeiten nach einem definierten Zeitraum niedrigere Östradiolserumkonzentrationen zu detektieren: a) die Kurve ist parallel zur Zeitachse verschoben, entsprechend einer später einsetzenden follikulären Rekrutierung bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* oder b) Kurvenverlauf ist flacher, das follikuläre Wachstum also langsamer. Eine dritte Möglichkeit ergibt sich, wenn man sich nochmals die Wachstumsdynamik der sich entwickelnden Follikel vor Augen führt. Dabei wird deutlich, daß gegen Ende der follikulären Entwicklung aufgrund der Wirkung von FSH-/Östradiolsynergismus auf Zell- und Rezeptorproliferation das Follikelwachstum und die Östradiolsynthese sprunghaft ansteigen. Aufgrund dieses exponentiellen Anstieges der Östradiolkonzentrationen wäre es möglich, daß zwar ein statistisch signifikant

unterschiedlicher Konzentrationsunterschied, nicht aber der zeitliche Unterschied, also die Stimulationsdauer, als statistisch signifikant nachgewiesen werden kann. Die Stimulationsdauer wäre also tatsächlich in der Gruppe mit Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* kürzer, ohne daß dieses bei der gegebenen Gruppengröße statistisch nachweisbar ist.

Die Möglichkeiten a) und b) werden wahrscheinlicher, wenn man zusätzlich den Zustand des Endometriums als einem wichtigen Zielorgan der Östradiolwirkung berücksichtigt. Die Endometriumdicke wurde am Embryotransfer tag, also in der frühen Lutealphase, vaginalsonografisch gemessen und stellte sich in der Gruppe mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* mit 10,35 mm im Median gegenüber 13 mm bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* signifikant ($p < 0,05$) geringer dar.

Die proliferativen Prozesse des Endometriums sowie die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren stehen unter dem Einfluß der Östrogene während der Follikelphase (Braendle, 1989). Das heißt, daß sowohl eine suffiziente Östradiolwirkung während der Follikelphase als auch ausreichend hohe Progesteronspiegel in der frühen Lutealphase Voraussetzung für die erfolgreiche Umwandlung des Endometriums von der Proliferations- zur Sekretionsphase sind. Da das hormonelle Milieu aber ein Produkt der wachsenden Follikel ist, ist die Reifung des Endometriums eng an die Reifung und Syntheseleistung der Follikel gebunden. Dieses wird durch Beobachtungen von Arthur et al. (1994) gestützt, die einen Zusammenhang zwischen ungenügender ovarieller Reaktion und einer suboptimalen Endometriumreife mit konsekutiv niedrigeren Schwangerschaftsraten finden konnten.

Remohí et al. (1997) konnten bei Patientinnen, welche eine Eizellspende mit nachfolgendem Embryonentransfer erhielten, ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Höhe der Östradiolserumspiegel und sonografischer Endometriumdicke am Tag der Eizellspende (2 Tage vor dem Embryonentransfer und dem Beginn der Progesteronsubstitution) nachweisen. Hieraus resultierend kann eine Abhängigkeit des zeitlichen Verlaufs der Endometriumproliferation von den vorherrschenden Östradiolserumkonzentrationen angenommen werden.

Bezieht man diese Aussage auf die vorliegenden Daten bedeutet dies, daß der Zusammenhang zwischen den niedrigeren Östradiolserumspiegeln und Endometriumdicken bei den Patientinnen mit PCO und Stimulation nach dem *ultrakurzen* gegenüber dem *langen Protokoll* sowohl durch eine verspätete Follikelrekrutierung als auch durch ein langsames follikuläres Wachstum hergestellt werden kann.

Die beobachteten signifikant höheren frühlutealen Progesteronspiegel bei Patientinnen mit PCO und Stimulation nach dem *langen Protokoll* mögen einerseits zu einer besseren Umwandlung des Endometriums in die Sekretionsphase beigetragen haben, spiegeln jedoch auf der anderen Seite die umfassendere Luteinisierung der punktierten Follikel wider. Alle

genannten Kriterien sprechen für reifere Follikel zum Zeitpunkt der Punktion bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien (PCO) und Stimulation nach dem *langen Protokoll*.

Als Ursache für die geringere follikuläre Reife bei Patientinnen mit PCO und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* käme ein negativer Einfluß des Decapeptyl-induzierten LH-Anstiegs auf die frühe Follikelentwicklung in Frage. Dieser wurde oft mit einer schlechteren Qualität der gewonnenen Follikel und Eizellen bei *Flare-Protokollen* im Vergleich zu *langen Stimulationsprotokollen* in Zusammenhang gebracht (Loumaye et al., 1989; Tan, 1996).

Der initiale LH-Anstieg, der etwa 48 Stunden nach Beginn der GnRH-a-Applikation sein Maximum erreicht hat (Loumaye, 1990), geht zudem mit einer Progesteronerhöhung einher, die auf eine Reaktivierung des vorzyklischen Gelbkörpers zurückgeführt wurde (Brzyski et al., 1988; Loumaye et al., 1989). Die Serumkonzentrationen beider Hormone erniedrigten sich innerhalb einer Woche wieder auf basale Werte. Der Progesteronanstieg und die LH-induzierte gesteigerte Androgensynthese der Thekazellen sollen in diesem Zusammenhang für eine vermehrte Atresie der Follikel verantwortlich sein. Der Nachweis signifikant höherer intrafollikulärer Konzentrationen von Androstendion (Bo-Abbas et al., 2001; Antoine et al., 1990), Testosteron und LH (Antoine et al., 1990) nach Stimulation mit *Flare-Protokollen* im Vergleich zu *langen Stimulationsprotokollen* stützt diese Hypothese. Sims et al. (1994) beschrieben bei Patientinnen mit deutlichem initialem Progesteronanstieg bei Verwendung eines *kurzen Protokolls* zwar eine geringere Ausbeute an gewonnenen Eizellen, jedoch blieb dieser ohne Auswirkung auf die sonografische Endometriummorphologie bzw. die resultierenden Schwangerschaftsraten.

Möglicherweise hätten die Auswirkungen der frühen Hemmung der Follikelentwicklung bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* durch eine längere Stimulationsdauer kompensiert werden können.

Bei Patientinnen mit PCOS und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* spricht die signifikant kürzere Stimulationsdauer für ein zurückhaltenderes Stimulationsregime. Interessant ist die Tatsache, daß die für die Patientinnengruppe mit PCO aufgezeigten Unterschiede nicht bei den Patientinnen mit PCOS nachweisbar waren: Die Anzahl punktierter Follikel und gewonnener Eizellen unterschied sich in der Patientinnengruppe mit PCOS nicht signifikant, ebenso wiesen die Quotienten aus Serumöstradiolspiegel bzw. der Anzahl gewonnener Eizellen und der Anzahl punktierter Follikel keine signifikanten Unterschiede auf. Lediglich der Serumöstradiolspiegel am Embryotransfertag sowie der Serumspiegel des freien Testosterons am Follikelpunktionstag erwiesen sich bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* als signifikant höher.

Ferner kann an dieser Stelle festgestellt werden, daß sich der beim anfänglichen Gruppenvergleich detektierte Unterschied mit einem höheren Altersdurchschnitt (33,02

gegenüber 30,61 Jahren) und längerer Kinderwunschdauer (10 gegenüber 4,5 Jahren) bei den Patientinnen mit PCOS und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* nicht negativ ausgewirkt hat.

Geht man davon aus, daß der LH-Flare in der frühen Follikelphase bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* für die Beeinträchtigung der follikulären Reifung bei den Patientinnen mit PCO verantwortlich ist (Loumaye et al., 1989; Tan, 1996), so stellt sich die Frage, warum sich bei den Patientinnen mit PCOS bzw. unauffälligen Ovarien (Kontrollgruppe) keine negativen Auswirkungen nachweisen lassen.

Franks et al. (1998) führten den Arrest der Follikulogenese in verschiedenen Entwicklungsstadien bei der Pathogenese des PCO-Syndroms auf eine LH-abhängige Wirkung auf Granulosazellen zurück: diese träte in Kraft, wenn entweder erhöhte periphere LH-Spiegel vorlägen, oder aber wenn die Granulosazellen eine erhöhte LH-Rezeptordichte aufwiesen, die für eine prämatüre LH-Empfindlichkeit verantwortlich seien. Durch den Nachweis einer prämaturen Reaktion auf LH von Granulosazellen kleiner präantraler Follikel bei einer Untergruppe von Patientinnen mit polyzystischen Ovarien sahen sich die Untersucher in dieser Vermutung bestätigt. Die Autoren diskutierten dabei eine insulinabhängige Up-Regulation von LH-Rezeptoren.

Eine solcher Zusammenhang konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht überprüft werden, da die Insulinspiegel der Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen wurden. Der durchschnittliche BMI von 23,89 kg/m² in der Gruppe mit polyzystischen Ovarien weist nicht auf einen höheren Anteil adipöser Patientinnen als in den anderen Gruppen hin. Jedoch war beim Gruppenvergleich auffällig, daß die hier untersuchten Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung (PCO) deutlich höhere basale FSH-Serumspiegel aufwiesen – ein Ergebnis, welches gegenüber der PCOS-Gruppe signifikant ($p < 0,05$), gegenüber der Kontrollgruppe tendentiell ($p = 0,052$) nachweisbar war. Da bekanntermaßen FSH neben Effekten auf die Steroidsynthese und der Steigerung der Zellproliferation auch die Expression der Rezeptoren von FSH, Östradiol und LH induziert (Richards, 1978), könnte dieses eine höhere Dichte von LH-Rezeptoren und somit eine gesteigerte Empfindlichkeit auf den frühen LH-Flare bei den untersuchten Patientinnen mit polyzystischen Ovarien erklären.

Das Resultat waren weniger reife Follikel zum Zeitpunkt der Follikelpunktion aufgrund einer später einsetzenden Rekrutierung oder einer Wachstumshemmung der Follikel bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll*. Es bleibt zu spekulieren, ob möglicherweise die negativen Auswirkungen des frühen LH-Anstiegs durch im Gegenzug höhere FSH-Stimulationsdosen bzw. eine längere Stimulationsdauer zu antagonisieren gewesen wären.

6.2.3. Schwangerschaftsraten nach dem *ultrakurzen* und dem *langen Protokoll*

Die Interpretation der Schwangerschaftsraten muß einerseits die Qualität der übertragenen Embryonen berücksichtigen, andererseits die Beschaffenheit des Endometriums. Beide Faktoren determinieren, ob sich ein übertragener Embryo einnisten kann oder nicht. Zusätzlich erhöht sich mit der Zahl der übertragenen Embryonen die Aussicht auf eine Schwangerschaft.

Die Gegenüberstellung der klinischen Schwangerschaftsraten pro erfolgreichem Embryonentransfer in Abhängigkeit vom endokrinen Ausgangsbefund der Patientinnen erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede, obwohl sich prinzipiell eine Tendenz zu mehr positiven Schwangerschaftsnachweisen nach Stimulation mit dem *langen Protokoll* in allen Gruppen beobachten ließ. Die fehlende statistische Signifikanz mag zum Teil auch durch die relativ geringen Größen der einzelnen Gruppen bedingt sein, so daß abweichend vom übrigen Schema eine zusammenfassende Auswertung der Schwangerschaftsraten ohne Berücksichtigung des endokrinen Ausgangsbefundes erfolgte. Aufgrund der besseren Anschaulichkeit erfolgt die Angabe der Schwangerschaftsraten dabei in Prozent, obwohl die Gruppengrößen dabei 100 Zyklen jeweils unterschritten (91 Embryonentransfers nach dem *ultrakurzen*, 67 Transfers nach dem *langen Protokoll*).

Bei dieser Herangehensweise stehen sich 11% an positiven Schwangerschaften pro Embryonentransfer bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* und 25 % an positiven Schwangerschaften bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* gegenüber, ein Ergebnis welches mit $p < 0,05$ statistisch signifikant ist. Das bestätigt die Ergebnisse von Ron et al. (1998), Tan (1996), Tasdemir et al. (1995) und Borini et al. (1995), die niedrigere Schwangerschaftsraten bei Stimulation nach *Flare-Protokollen* beobachteten und dies auf eine geringere Anzahl gewonnener Eizellen, geringere Fertilisierungsraten der Oozyten und niedrigere Implantationsraten zurückführten.

Die Implantationsraten sind einerseits abhängig von der Rezeptivität des Endometriums, andererseits von der Qualität der übertragenen Embryonen, wobei vieles darauf hinweist, daß die Embryonenqualität entscheidender für das Zustandekommen einer Schwangerschaft ist als der Messung zugängliche endometriale Faktoren (Schwartz et al., 1997). Dafür spricht sowohl die fehlende Korrelation zwischen sonografischer Endometriumdicke und –morphologie (Remohí et al., 1997; de Geyter et al., 2000) und den resultierenden Schwangerschaftsraten als auch der fehlende Zusammenhang zwischen sonografischen Kriterien und histologischem Erscheinungsbild (Sterzik et al., 1991). Hingegen wird die Abhängigkeit der Implantationsraten von der Qualität der übertragenen Embryonen eindrucksvoll in der Jahresstatistik 2000 des Deutschen IVF Registers dokumentiert, in der zwischen „idealen“ und „nicht idealen“ Embryonen, ausgehend von deren Morphologie, unterschieden wird. Dabei steigt die Schwangerschaftsrate kontinuierlich mit wachsendem

Anteil (von maximal drei) übertragener „idealer“ Embryonen bis auf etwa 30% pro Transfer (DIR, 2000).

Die Feststellung signifikant dickerer Endometrien zum Zeitpunkt der Follikelpunktion bei den Patientinnen mit PCO und Stimulation nach dem *langen Protokoll* (12 mm im Median) gegenüber der Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* (10,35 mm) sollte daher nicht überbewertet werden. Möglicherweise spielen für das Zustandekommen der höheren Implantationsraten bei Stimulation mit dem *langen Protokoll* andere, hier nicht berücksichtigte Faktoren eine Rolle.

Qualitätsmerkmale der übertragenen Embryonen kamen in der vorliegenden Arbeit nicht zur Auswertung, da es zu Beginn der Datenerhebung (November 1997) noch keinen Konsens über einheitliche Bewertungskriterien gab. Diese wurden deutschlandweit erst 1998 von der „Arbeitsgruppe Reproduktionsbiologie des Menschen“ eingeführt (Hoppe et al., 1998).

Die nachweisbare signifikant niedrigere Zahl gewonnener Eizellen bei Patientinnen mit PCO und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* gegenüber dem *langen Protokoll* gewinnt dann an Bedeutung, wenn dadurch die Ausbeute an hochqualitativen Eizellen für die nachfolgende Fertilisierung herabgesetzt wurde. Da die Oozytenmorphologie jedoch nicht beurteilt wurde, ist die alleinige Aussagekraft der Zahl der gewonnenen Eizellen eingeschränkt.

Die signifikant ($p < 0,05$) höheren Implantationsraten bei gemeinsamer Auswertung aller endokrinologischen Gruppen mit Stimulation nach dem *langen Protokoll* (11,2% aller übertragenen Embryonen führten zu einer Schwangerschaft) gegenüber dem *ultrakurzen Protokoll* (4,9%) sprechen insgesamt für einen günstigeren Einfluß auf die Qualität der erzeugten Embryonen und das endometriale Milieu.

6.3. Besonderheiten der Stimulationsbehandlung bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Vergleich mit der Kontrollgruppe

Da die Ergebnisse der Datenauswertung der Stimulationszyklen von Patientinnen mit PCO und PCOS in vielen Punkten gleichgerichtet sind, wird nachfolgend zusammenfassend ungeachtet des endokrinen Ausgangsbefundes von „Patientinnen mit polyzystischen Ovarien“ gesprochen. Nur wo Unterschiede zwischen Patientinnen mit PCO und PCOS bestehen, wird dieses ausdrücklich hervorgehoben.

6.3.1. Charakteristika der Stimulationsbehandlung bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien

Stimulationsdauer und FSH-Gesamtverbrauch

Der Vergleich von Stimulationsdauer und eingesetzter FSH-Gesamtmenge zwischen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und den Patientinnen der Kontrollgruppe erbrachte generell keine signifikanten Unterschiede. Zu diesem Ergebnis kamen auch Suikkari et al. (Suikkari et al., 1995) beim Vergleich der Stimulation von Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien.

Der in der Patientinnengruppe mit PCOS bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* feststellbare niedrigere FSH-Verbrauch im Vergleich zur Kontrollgruppe ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein vorsichtigeres Stimulationsregime aufgrund des vermeintlich höheren Risikos eines vorzeitigen LH-Anstiegs zurückzuführen.

FSH-Serumspiegel am Follikelpunktionstag

Die niedrigeren (bei Patientinnen mit PCO signifikant, bei Patientinnen mit PCOS tendentiell) FSH-Serumspiegel am Follikelpunktionstag bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien lassen sich dadurch erklären, daß entweder der Zeitraum zwischen der Follikelpunktion und der letzten FSH-Injektion größer war oder die zuletzt applizierten Dosen im Schnitt niedriger waren als bei der Kontrollgruppe. Dies spiegelt die gängige Praxis insofern wider, daß bei Patientinnen mit einer großen Zahl sich entwickelnder Follikel in der letzten Phase der Stimulation die FSH-Dosis reduziert wird bzw. die Ovulationsauslösung in einem größeren zeitlichen Abstand zur letzten FSH-Injektion erfolgt, um die Gefahr eines drohenden Überstimulationssyndroms zu verringern (Sher et al., 1993). Da die untersuchten Patientinnen mit polyzystischen Ovarien unabhängig vom Stimulationsprotokoll eine nachweislich höhere Anzahl von Follikeln entwickelten als die Patientinnen mit unauffälligen Ovarien, war die Behandlungsstrategie in der späten Stimulationsphase entsprechend.

Hypophysäre Suppression

Die LH-Spiegel lagen bei allen Gruppen und unabhängig vom eingesetzten Protokoll am Follikelpunktions- und Embryotransfertag bei einem Großteil der Patientinnen unterhalb der Nachweisgrenze, wobei die Patientinnen mit polyzystischen Ovarien keine Ausnahme bildeten. Der direkte Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigt, daß nach Stimulation mit dem *langen Protokoll* bei einem höheren Anteil der Zyklen LH-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien vorlagen. Hierbei handelt es sich jedoch um eine willkürlich festgelegte Bemessungsgrenze, da ein wissenschaftlich gültiger Schwellenwert der LH-Serumkonzentration, unterhalb dessen keine Beeinträchtigung der follikulären Entwicklung zu erwarten ist, bislang nicht nachgewiesen

werden konnte (Hillier, 1996). Aus diesem Grund erscheint eine quantitative Interpretation dieses Ergebnisses unzulässig.

6.3.2. Ovarielle Reaktion und Follikelreifung bei Patientinnen mit PCO im Vergleich mit der Kontrollgruppe

Bei der Ergebnisinterpretation bezüglich der ovariellen Reaktion und Follikelreifung nimmt die Patientinnengruppe mit polyzystischen Ovarien ohne Androgenspiegelerhöhung (PCO) und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll*, wie bereits dargestellt, eine Sonderstellung ein. In dieser Gruppe war eine signifikant retardierte follikuläre und endometriale Entwicklung nachweisbar, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen negativen Effekt des frühfollikulären Decapeptyl-induzierten LH-Anstiegs zurückzuführen ist. Da dies bei Patientinnen mit PCOS und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* nicht in gleicher Weise nachweisbar war, ist von einer besonderen LH-Sensitivität der Patientinnen mit PCO ohne Androgenspiegelerhöhung auszugehen. Diese könnte, basierend auf Untersuchungen von Franks et al. (1998), auf eine erhöhte follikuläre LH-Rezeptordichte zurückzuführen sein.

Aufgrund dieser Besonderheiten wird die Patientinnengruppe mit PCO und Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* bei den folgenden Ausführungen nicht berücksichtigt, da die bei den übrigen Patientinnen mit PCO und PCOS angestellten Beobachtungen nicht im gleichen Maße zutreffen.

Alle anderen Patientinnen mit polyzystischen Ovarien zeigten unabhängig vom Stimulationsprotokoll eine signifikant größere Zahl an punktierten Follikeln und gewonnenen Eizellen (letzteres mit Ausnahme der Patientinnen mit PCOS und Stimulation nach dem *langen Protokoll*) gegenüber den Kontrollgruppen mit unauffälligen Ovarien. Diese Beobachtungen stimmen mit denen anderer Untersucher überein (Homburg et al., 1993; Suikkari et al., 1995). Weiterhin waren bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien wenigstens tendentiell (Progesteronspiegel bei Patientinnen mit PCOS), aber auch deutlich signifikant (Serumspiegel von Östradiol, Androstendion und freiem Testosteron bei Patientinnen mit PCOS) höhere Serumspiegel der Sexualhormone als in den Kontrollgruppen feststellbar. Diese Feststellungen stehen ebenfalls im Einklang mit veröffentlichten Untersuchungen (Suikkari et al., 1995; Engmann et al., 1999). Dieses Ergebnis ist auf die summarisch höhere Syntheseleistung einer größeren Follikelkohorte bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien zurückzuführen, wie der Quotient aus Serumöstradiol, dem führenden Hormon der follikulären Wachstumsphase, und der Anzahl punktierter Follikel nahelegt: dieser war nicht unterschiedlich bei Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien.

Die Betrachtung der Androgenspiegel unter ovarieller Stimulation polyzystischer Ovarien zeigt folgendes: Patientinnen, die vor Beginn der Stimulation keine Androgenspiegelerhöhung gegenüber der Kontrollgruppe aufwiesen, entwickelten diese auch nicht unter der Stimulation. Patientinnen, die neben polyzystischen Ovarien auch eine Androgenspiegelerhöhung aufzeigten, unterschieden sich unabhängig vom eingesetzten Protokoll auch unter Stimulationsbedingungen durch signifikant höhere Androgenspiegel von der Kontrollgruppe. Dieses bestätigt die Beobachtungen anderer Untersucher, die herausfanden, daß eine 2-3 wöchige GnRH-a-Therapie, wie beim *langen Protokoll* der Fall, nicht ausreichend ist, um die erhöhten Androgenspiegel bei PCOS korrigieren zu können (Hamori et al., 1992; Vrtacnik-Bokal und Meden-Vrtovec, 1998). Verantwortlich für den Androgenexzess ist aller Wahrscheinlichkeit nach die dem PCOS zugrunde liegende erhöhte Thekazellaktivität (Volpe et al., 1991; Hillier, 1996) sowie der summarische Effekt einer höheren Follikelzahl unter Stimulationsbedingungen.

Interessant erscheint auch die Betrachtung der SHBG-Spiegel: Waren vor Stimulationsbeginn die SHBG-Spiegel bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien niedriger als bei der Kontrollgruppe, so stiegen die Werte unter Stimulation, unabhängig vom Protokoll, überproportional und signifikant an und waren am Follikelpunktionstag nicht mehr von der Kontrollgruppe zu unterscheiden. Diese Feststellung steht auch im Einklang mit publizierten Ergebnissen (Gustafson et al., 1991; Andersen et al., 1992). Dieses Ergebnis kann mit den bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien wesentlich höheren Östradiolserumspiegeln unter Stimulation in Zusammenhang gebracht werden, da bekanntlich die SHBG-Synthese in der Leber von Östradiol induziert wird (Breckwoldt, 1989; Gustafson et al., 1991).

Eine weitere Beobachtung ist, daß bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* tendentiell (9,5 mm gegenüber 11 mm; $p=0,079$), bei Stimulation nach dem *langen Protokoll* signifikant geringere Endometriumdicken (11 mm gegenüber 12 mm; $p<0,05$) bei Patientinnen mit PCOS gegenüber den Kontrollgruppen nachgewiesen werden konnten. Dieses Ergebnis ist erstaunlich, liegen doch bei den Patientinnen mit PCOS am Follikelpunktionstag höhere Östradiolserumspiegel vor, die mit sonografisch dickeren Endometrien positiv korrelieren (Remohí et al., 1997). Gleichzeitig spiegelt die endometriale Reife die ovarielle Antwort auf die Stimulationsbehandlung wider (Arthur et al., 1994). Ein Zusammenhang zwischen ovarieller Antwort und Endometriumdicke läßt sich herstellen, wenn man die spezifische Reaktion polyzystischer Ovarien auf die Gonadotropinstimulation berücksichtigt: In der klinischen Anwendung zeigt sich häufig eine anfängliche relative Gonadotropininsensitivität (Ortmann, 1998), gefolgt von einem überschießenden Östradiolserumanstieg, der jedoch später einsetzt als bei Patientinnen mit unauffälligen Ovarien. Somit würde die Aktivierung

der proliferativen Prozesse des Endometriums später einsetzen, was sich wiederum in einer geringeren Endometriumdicke am Embryotransfertag widerspiegelt.

Die von vielen Autoren beschriebene erhöhte Neigung zur Entwicklung einer höhergradigen Überstimulation bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien (Dale et al., 1991; Berg et al., 1994; Buyalos und Lee, 1996; Barri et al., 1997), konnte auch anhand der vorliegenden Daten, unabhängig vom verwendeten Stimulationsprotokoll bestätigt werden: Diese entwickelten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger eine höhergradige Überstimulation. Hierbei wurde die erwünschte ovarielle Reaktion nach Rizk und Smits (1992) bei Grad I nach WHO-Richtlinien (vgl. Kap. 2.3.2.) angesiedelt. Ausschließlich bei einer Patientin mit PCOS und Stimulation nach dem *langen Protokoll* wurde eine stationäre Behandlung erforderlich.

6.3.3. Schwangerschaftsraten bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien im Vergleich mit der Kontrollgruppe

In Übereinstimmung mit anderen Studien (Kodama et al., 1995; Suikkari et al., 1995; Buyalos und Lee, 1996) unterschieden sich in der vorliegenden Untersuchung die Schwangerschaftsraten zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien unabhängig vom eingesetzten Stimulationsprotokoll nicht signifikant. Auch eine Zusammenfassung der Daten aus *ultrakurzem* und *langen Protokoll*, zur Erhöhung der statistischen Aussagekraft, änderte nichts an dieser Feststellung. Dabei ergaben sich folgende Schwangerschaftsraten: 14,5% positive klinische Schwangerschaften pro Embryonentransfer in der Kontrollgruppe, 20,8% bei Patientinnen mit PCO, 14,6% bei Patientinnen mit PCOS. Die Anzahl der übertragenen Embryonen war in den angeführten Gruppen nicht unterschiedlich.

Beim Vergleich der Implantationsraten konnte weder beim getrennten Vergleich innerhalb eines Stimulationsprotokolls, noch in der Zusammenfassung aller Zyklen einer endokrinologischen Gruppe ein signifikanter Verteilungsunterschied zwischen Patientinnen mit und ohne polyzystische Ovarien festgestellt werden. Somit blieb offensichtlich auch die bei den Patientinnen mit polyzystischen Ovarien beobachtete und gegenüber der Kontrollgruppe geringere Endometriumdicke am Follikelpunktionstag ohne negativen Einfluß.

Der Vergleich der Quotienten aus Anzahl gewonnener Eizellen bzw. Serumöstradiolspiegel und punktierten Follikeln läßt nur beschränkte Rückschlüsse auf die folliculäre, oözytäre oder gar embryonale Qualität zu. Aus diesem Grund kann den genannten Werten, die zwischen Kontrollgruppen und Patientinnen mit polyzystischen Ovarien keine statistisch signifikanten

Unterschiede zeigten, keine hohe Aussagekraft beigemessen werden. Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, daß ein größerer Anteil minderwertiger Oozyten bei Patientinnen mit PCOS gewonnen wird, der jedoch durch die insgesamt höhere Zahl an gewonnenen Eizellen ausgeglichen wird, so daß kein negativer Einfluß auf die Schwangerschaftsraten resultiert (Dale et al., 1991; Kodama et al., 1995; Suikkari et al., 1995; Doldi et al., 1999).

7. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die hochdosierte Gonadotropinstimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* führte nach der vorliegenden Untersuchung bei allen untersuchten Gruppen zu niedrigeren Schwangerschaftsraten. Dies ist auf eine geringere follikuläre und oozytäre Reife mit konsekutiv schlechter auf die Implantation vorbereitetem Endometrium zurückzuführen. Möglicherweise hätte die Entwicklungsverzögerung der Follikel durch eine längere Stimulationsdauer oder höhere FSH-Einzeldosen kompensiert werden können. Voraussetzung für eine längere Stimulationsdauer ist die genaue Kenntnis der Pharmakodynamik bei ultrakurzer Anwendung der GnRH-a, um zu wissen in welchem zeitlichen Rahmen sich die Stimulation bedenkenlos fortsetzen lässt, ohne einen vorzeitigen endogenen LH-Anstieg zu riskieren. Da sich alle bekannten und veröffentlichten Untersuchungen auf eine längerfristige Anwendung des GnRH-a nach dem Modell *langer Stimulationsprotokolle* beziehen, kann keine Empfehlung zur Intensivierung der Gonadotropinstimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* gegeben werden.

Die Kosten einer Stimulationsbehandlung vor IVF werden im wesentlichen durch Medikamente, die begleitenden Untersuchungen sowie den Personalaufwand verursacht. Die Gesamtkosten des FSH sind in beiden Protokollen gleich und belaufen sich bei einer durchschnittlichen Stimulation auf rund 1500 €. Während eine 3,75 mg Fertigspritze Decapeptyl Depot® rund 245 € kostet, beträgt der Preis für 3 Einzelspritzen Decapeptyl 0,1 mg®, bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* insgesamt rund 35 € (berechnet nach Rote Liste (2002)). Aufgrund der kürzer dauernden hypophysären Blockade bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* ist der zeitliche Rahmen bis zur Eizellgewinnung enger vorgegeben, um nicht einen vorzeitigen LH-Anstieg zu riskieren. Aus diesem Grund bedarf es einer engmaschigeren Überwachung des Follikelwachstums sowie eines Bereitschaftsdienstes an Wochenenden und Feiertagen, um zu optimalen Konditionen punktieren zu können. Personal- und apparativer Aufwand gleichen dabei die Einsparung der Medikamentenkosten bei Stimulation nach dem *ultrakurzen Protokoll* wieder aus. Somit ist eine Kostenersparnis mit dem *ultrakurzen Protokoll*, wie in vielen Kommentaren über *Flare-Protokolle* herausgestrichen wurde (Check et al., 1992; Tasdemir et al., 1996; Bhattacharya und Templeton, 1998), nach der vorliegenden Untersuchung nicht realistisch.

Demzufolge sprechen in erster Linie die höheren Schwangerschaftsraten, aber auch die einfachere Handhabung mit der Möglichkeit einer flexibleren Ovulationsauslösung und schließlich auch die etwas geringeren Gesamtkosten für die Stimulation nach dem *langen Protokoll*, während das *ultrakurze Protokoll* besonderen Indikationen vorbehalten bleiben sollte. Beispiele hierfür sind vorangegangene Stimulationszyklen mit schlechter ovarieller Antwort auf ein *langes Stimulationsprotokoll* oder basal bereits erhöhte Gonadotropinspiegel. In diesen Fällen kann eine weniger langandauernde hypophysäre Blockade von Vorteil sein .

Alternativ hierzu bietet sich die Anwendung von GnRH-Antagonisten, wie Cetrorelix (Cetrotide®) oder Ganirelix (Orgalutran®), zur kontrollierten ovariellen Stimulation an, welche erst seit 1999 bzw. 2000 für die Sterilitätsbehandlung zugelassen sind. Diese Pharmaka hemmen kompetitiv hypophysäre Rezeptoren ohne eine Signalübertragung zu bewirken. Hierdurch entfällt die initiale Gonadotropinausschüttung und eine suffiziente hypophysäre Blockade wird dosisabhängig innerhalb weniger Stunden erreicht. Damit ist eine kurzfristige Anwendung beginnend in der mittfollikulären Phase bis zur Ovulationsauslösung ausreichend, um einen vorzeitigen LH-Anstieg effektiv verhindern zu können (Felberbaum und Diedrich, 1998). Nach derzeitigem Kenntnisstand sind mit GnRH-Antagonisten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Eizellgewinnung, Embryoqualität und Schwangerschaftsraten zu erzielen, wie mit dem *langen Protokoll* der GnRH-Analoga (Felberbaum et al., 2001). Der Vorteil liegt dabei in einer entfallenden längeren medikamentösen Vorbereitung der Patientinnen, die *langen Stimulationsprotokollen* mit GnRH-Analoga eigen ist.

Es zeigte sich, daß auch sonst asymptomatische Patientinnen mit polyzystischen Ovarien ohne endokrine Auffälligkeiten in ähnlicher Weise wie Patientinnen mit dem Vollbild eines PCO-Syndroms auf eine ovarielle Stimulationsbehandlung reagieren. Die gemeinsamen charakteristischen Stimulationsmerkmale sind: eine zunächst verzögerte, dann überschießende ovarielle Reaktion auf die Gonadotropinstimulation mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Überstimulationssyndroms sowie einer überdurchschnittlich hohen Anzahl rekrutierter Follikel und gewonnener Eizellen mit gleichen Implantations- und Schwangerschaftsraten im Vergleich zu Patientinnen mit unauffälligen Ovarien.

Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der Erhebung eines initialen vaginalsonografischen Befundes vor Beginn der Stimulationsbehandlung, um den Behandlungsverlauf besser planen und das Risiko der Entwicklung eines Überstimulationssyndroms besser kalkulieren zu können.

Weiterhin wurde nachgewiesen, daß Patientinnen mit PCO und PCOS unterschiedlich auf verschiedene Stimulationsprotokolle ansprechen, so daß die peripheren Serumhormonspiegel Ausdruck unterschiedlicher ovarieller Funktionsstörungen sein könnten.

Dieses Resultat rechtfertigt das Bestreben einer Differenzierung verschiedener Subtypen des sonografischen Erscheinungsbildes polyzystischer Ovarien, wie bereits von anderen Untersuchern vorgenommen (Agrawal et al., 1998; Engmann et al., 1999).

Für die Erarbeitung individueller, der Variabilität des Krankheitsbildes angepaßter Therapieschemata, ist die weitere Erforschung der Pathogenese polyzystischer Ovarien bzw. die Spezifizierung und Definition von Subtypen notwendig.

LITERATUR

- Acien P, Qeureda F, Matallín P, Villarroya E, López-Fernandez JA, Acien M, Mauri M and Alfayate R (1999) Insuline, androgens and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogenous group of disorders. *Fertil Steril* 72:32-40.
- Agrawal R, Conway G, Sladkevicius P, Tan S-L, Engman L and Payne N (1998) Serum vascular endothelial growth factor and doppler blood flow velocities in in-vitro fertilisation: relevance to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. *Fertil Steril* 70:651-658.
- Agrawal R, Holmes J and Jacobs HS (2000) Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in- vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 73:338-343.
- Andersen CY, Westergaard LG, Teisner B, Byskov AG, Ziebe S, Helledie L, Petersen K and Westergaard JG (1992) Changes induced in serum protein profiles by ovarian stimulation during in-vitro fertilization - embryo transfer treatment: a comparison between conception and non-conception cycles. *Hum Reprod* 7:585-591.
- Antoine JM, Firmin C, Alvarez S, Cornet D, Tibi C, Mandelbaum J, Plachot M et Salat-Baroux J (1990) Stimulation ovarienne pour fécondation in vitro utilisant les agonistes de la LHRH: Comparaison des profils hormonaux plasmatiques et intra-folliculaires des protocoles "courts" et "longs". *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 19:1035-1040.
- Armstrong DT and Dorrington JH: Estrogen biosynthesis in the ovaries and testes. In: Thomas JA, Singhal RL (eds): *Regulatory mechanisms affecting gonadal hormone action*. University Park Press, Baltimore (1979)
- Arthur ID, Anthony FW, Masson GM and Thomas EJ (1994) The selection criteria on an IVF program can remove the association between maternal age and implantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:562-566.
- Ashkenazi J, Farhi J, Orvieto R, Homburg R, Dekel A, Feldberg D and Ben Rafael Z (1995) Polycystic ovary syndrome patients as oocyte donors: the effect of ovarian stimulation protocol on the implantation rate of the recipient. *Fertil Steril* 64:564-567.
- Barbieri RL, Smith S and Ryan KJ (1988) The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 50:197-212.
- Barri PN, Coroleu B, Martinez F, Traver JM, Veiga A and Calderon G (1997) Treatment of Polycystic Ovary Patients undergoing IVF. *J Ass Reprod Gen* 14:10-12.
- Behre HM, Nordhoff V and Nieschlag E: GnRH antagonists: an overview. In: Filicori M, Flamigni C (eds): *Ovulation Induction Update 1998, Proceedings of the 2nd world conference of ovulation induction*. Elsevier, Amsterdam (1998) p. 107-113.
- Beloosesky R, Kol S, Lightman A and Itskovitz-Eldor J (2000) Ovarian stimulation in in vitro fertilization with or without the "long" gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: effect on cycle duration and outcome. *Fertil Steril* 74:166-168.
- Ben Rafael Z, Levy T and Schoemaker J (1995) Pharmacokinetics of follicle-stimulating hormone: clinical significance. *Fertil Steril* 63:689-700.
- Ben-Chetrit A, Senoz S and Greenblatt EM (1997) In Vitro Fertilization programmed for weekday-only oocyte harvest: Analysis of outcome based on actual retrieval day. *J Ass Reprod Gen* 14:26-31.
- Berg FD, Brucker C, Stütze R und Hinrichsen MJ (1994) Clomiphen-resistentes PCO-Syndrom: Die IVF-Behandlung als Alternative bei Versagern der Gonadotropinbehandlung. *Geburtsh Frauenheilk* 54:502-504.
- Berga SL and Daniels TL (1991) Use of the laboratory in disorders of reproductive neuroendocrinology. *J Clin Immunoassay* 14:23-28.
- Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L and Josefson B (1997) Recombinant human follicle stimulating hormone (r-FSH/Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 12:2133-2139.
- Bhattacharya S and Templeton A: A systematic review of the long protocol versus the short protocol of GnRH administration for in-vitro fertilization cycles. In: Filicori M, Flamigni C (eds): *Ovulation Induction Update 1998, Proceedings of the 2nd world conference of ovulation induction*. Elsevier, Amsterdam (1998) p. 83-88.

- Bo-Abbas Y, Martin K, Liberman R, Cramer DW and Barbieri RL (2001) Serum and follicular fluid hormone levels during in vitro fertilization after short- or long-course treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 75:694-699.
- Borini A, Trevisi MR, Bafaro MG, Cattoli M, Bianchi L and Flamigni C (1995) Controlled ovarian stimulation in women > 40 years old undergoing IVF-ET: mid-luteal versus early follicular (flare-up) GnRHa regimens. *Acta Eur Fertil* 26:59-61.
- Braendle W: Menstruationszyklus und Ovarialfunktion. In: Bettendorf G, Breckwoldt M (Hrsg.): Reproduktionsmedizin. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New-York (1989) S. 51-53.
- Breckwoldt M: Störungen der Ovarialfunktion. In: Breckwoldt M, Bettendorf G (Hrsg.): Reproduktionsmedizin. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York (1989) S. 262-263.
- Breckwoldt M und Wieacker P: Hirsutismus. In: Bettendorf G, Breckwoldt M (Hrsg.): Reproduktionsmedizin. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York (1989) S. 483-485.
- Breckwoldt M, de Geyter C, Schneider HPG, Simoni M und Strowitzki T (1996) Der Stellenwert rekombinanter Gonadotropine in der Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches. *Zentralbl Gynäkol* 118:176-178.
- Broekmans FJ, Bernardus RE, Berkhout G and Schoemaker J (1992) Pituitary and ovarian suppression after early follicular and mid-luteal administration of a LHRH agonist in a depot formulation: Decapeptyl CR. *Gynecol Endocrinol* 6:153-161.
- Broekmans FJ, Bernardus RE, Broeders A, Berkhout G and Schoemaker J (1993) Pituitary responsiveness after administration of a GnRH agonist depot formulation: Decapeptyl CR. *Clin Endocrinol* 38:579-587.
- Brzyski R, Muasher S, Droesch K, Simonetti S, Jones GS and Rosenwacks Z (1988) Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 50:917-921.
- Bussenot I, Azoulay-Barjonet C and Parinaud J: Modulation of the steroidogenesis of cultured human preovulatory granulosa cells by LHRH analogs. In: Gibori G (ed): Signaling Mechanisms and Gene Expression in the Ovary. Springer-Verlag, New York (1991) p. 395-399.
- Buyalos RP and Lee CT (1996) Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and outcome with in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 65:1-10.
- Cano F, Garcia-Velasco JA, Millet A, Remohi J, Simon C and Pellicer A (1997) Oocyte quality in polycystic ovaries revisited: identification of a particular subgroup of women. *J Ass Reprod Gen* 14:254-261.
- Check JH, Nowroozi K and Chase JS (1992) Comparison of short versus long-term leuprolide acetate - human menopausal gonadotropin hyperstimulation in in-vitro-fertilisation. *Hum Reprod* 7:31-34.
- Clarke IJ and Cummins JT (1982) The temporal relationship between gonadotrophin-releasing-hormone (GnRH) and luteinising hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology* 111:1737-1739.
- Dale PO, Tanbo T and Abyholm T (1991) In-vitro fertilisation in infertile women with the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 6:238-241.
- Daya S. (2000) Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. In: Cochrane Database Syst Rev 2000, (2): CD001299.
- de Geyter C und Schneider HPG: Ovarielle Funktionsstörungen bei weiblicher Sterilität. In: Krebs D, Schneider B (Hrsg.): Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Urban-Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1994) S. 180-186.
- de Geyter C, Schmitter M, de Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W and Schneider HPG (2000) Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1186 infertile women. *Fertil Steril* 73:106-113.
- Diedrich K, Diedrich C and Santos E (1994a) Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone agonist Cetorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 9:788.

- Diedrich K, Weiss J und Felberbaum R: In-Vitro-Fertilisation. In: Diedrich K (Hrsg.) Weibliche Sterilität. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1998) S. 394.
- Diedrich K, van der Ven HH, Wildt L und Krebs D: Physiologie der Reproduktion. In: Krebs D, Schneider HPG (Hrsg.): Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1994b) S. 1-30.
- DIR: Jahrbuch 2000. Deutsches IVF Register (2000)
- Dirnfield M, Gonen Y, Lissak A, Goldman S, Koifman M, Sorokin Y and Abramovici H (1991) A randomized prospective study on the effect of short and long Buserelin treatment in women with repeated unsuccessful in vitro fertilization (IVF) cycles due to inadequate ovarian response. J In Vitro Fert Embryo Transf 8:339-343.
- Doldi N, Marsiglio E, Destafani A, Gessi A, Merati G and Ferrari A (1999) Elevated serum progesterone on the day of HCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 14:601-605.
- Eden JA, Place J, Carter GD, Alagband-Zadeh J and Pawson M (1989) Is the polycystic ovary a cause of infertility in the ovulatory women? Clin Endocrinol 30:77-82.
- Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S and Tan S-L (1999) The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. Hum Reprod 14:167-171.
- Evans DJ, Barth JH and Burke CW (1988) Body fat topography in women with androgen excess. Int J Obes 12:157-162.
- Felberbaum R and Diedrich K: Current status of GnRH antagonists in assisted reproduction: multiple dose application. In: Filicori M, Flamigni C (eds): Ovulation Induction Update 1998, Proceedings of the 2nd world conference of ovulation induction. Elsevier, Amsterdam (1998) p. 121-131.
- Felberbaum R, Rabe T and Diedrich C: Gonadotropin-Releasing Hormone: Agonists and Antagonists. In: Rabe T, Strowitzki T, Diedrich C (eds): Manual on Assisted Reproduction. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, (2000) p. 133-164.
- Felberbaum R, Ortmann O, Weiss, J. und Diedrich C: Entwicklung und Anwendung der GnRH-Analoga in der Sterilitätstherapie. In: Diedrich K (Hrsg.): Weibliche Sterilität. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1998) S. 140.
- Felberbaum RE, Ludwig M, Lunenfeld B and Diedrich K: GnRH antagonists in assisted reproduction. In: Lunenfeld B (ed): GnRH analogues, The state of the art 2001. The Parthenon Publishing Group, London (2001) p. 16-22.
- Fleming R, Chung CC, Yates RWS and Coutts JRT (1996) Purified urinary stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotrophins, dependent upon the route of administration and endogenous luteinizing hormone activity. Hum Reprod 11:1854-1858.
- Franks S (1997) The treatment of patients with polycystic ovaries undergoing IVF. J Ass Reprod Gen 14:12-14.
- Franks S, Mason H and Willis D: Disorders of folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. In: Filicori M, Flamigni C (eds): Ovulation Induction Update 1998, Proceedings of the 2nd world conference of ovulation induction. Elsevier, Amsterdam (1998) S. 37-40.
- Fridström M, Sjöblom P, Granberg M and Hillensjö T (1999) A cost comparison of infertility treatment for Clomiphene resistant polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand 78:212-216.
- Frydman R, Avril C and Camier B: A double-blind, randomized study comparing the efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone (r-FSH/Gonal-F) and highly purified urinary FSH (u-hFSH/Metrodin HP) in inducing superovulation in women undergoing assisted reproductive techniques. 14th Annual Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology, Gothenburg (1998)
- Grochowski D, Kulikowski M, Wolczynski S, Kuczynski W and Szamatowicz M (1997) The outcome of an in vitro fertilization program in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 11:259-262.

- Grunwald K, Rabe T and Runnebaum B: Physiology of the menstrual cycle. In: Rabe T, Strowitzki T, Diedrich K (eds): Manual on assisted reproduction. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (2000) p. 25-77.
- Gustafson O, Lunell N-O, Nylund L, Pousette A, Akerlöf E and Carlström K (1991) Sex hormone-binding globulin, estradiol-17-beta, progesterone and testosterone at stimulation and after embryo transfer during in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 6:1039-1042.
- Guzick D (1998) Polycystic ovary syndrome: Symptomatology, pathophysiology and epidemiology. *Am J Obstet Gynecol* 179:S89-S93.
- Hamori M, Zwirner M, Clédon P and Tinneberg H-R (1992) Androgen response in Polycystic Ovarian Syndrome to FSH treatment after LHRH agonist suppression. *Int J Fertil* 37:171-175.
- Hardy RI and Hornstein MD (1995) Ovulation Induction with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists. *Sem Reprod Endocrinol* 13:22-31.
- Hillier SG (1994) Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 9:188-191.
- Hillier SG (1996) Roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 11:113-121.
- Homburg R (1996) Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 11:29-39.
- Homburg R, Berkowitz D, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J and Ben Rafael Z (1993) In vitro fertilisation and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 60:858-863.
- Hoppe I, Clédon P and Blumenauer V (1998) Standardisierung der Embryonenbeurteilung im Rahmen des IVF-Programms. *Reprod Med* 14:162-164.
- Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG, Goswamy R and Steptoe PC (1986) Effect of high tonic levels of luteinizing hormone on outcome of in-vitro fertilization. *Lancet* 30:521-522.
- Keck C, Neulen J und Breckwoldt M: Rationelle Therapie der weiblichen Sterilität. In: Keck C, Neulen J, Breckwoldt M (Hrsg.): Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1997) S. 128-131.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Anyaoku V, Reed MJ and Franks S (1992) Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 36:105-111.
- Knobil E (1989) The electrophysiology of the GnRH pulse generator. *J Steroid Biochem* 6:669.
- Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y and Tanaka T (1995) High incidence of embryo transfer cancellations in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 10:1962-1967.
- Lanzone A, Cucinelli E, Pavone V, Fulghesu AM, Apa R, Belosi C and Guido M: Role of body weight and insulin in ovulation induction. In: Filicori M, Flamigni C (eds): Ovulation Induction Update 1998, Proceedings of the 2nd world conference of ovulation induction. Elsevier, Amsterdam (1998) p. 23-28.
- Legro RS (1998) Polycystic ovary syndrome: Current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol* 179:S101-S108.
- Leidenberger FA: Der normale Androgenhaushalt der Frau. In: Leidenberger FA (Hrsg.): Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1998a) S. 141-156.
- Leidenberger FA: Störungen des Androgenhaushalts. In: Leidenberger FA (Hrsg.): Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1998b) S. 315-366.
- Loumaye E (1990) The control of endogenous secretion of LH by gonadotropin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilisation and embryo transfer. *Hum Reprod* 5:357-376.

- Loumaye E, Vankrieken L, Depreester S, Psalti I, de Cooman S and Thomas K (1989) Hormonal changes induced by short-term administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. *Fertil Steril* 51:105-111.
- Ludwig M, Finas DF, Al-Hasani S, Diedrich K and Ortmann O (1999) Oocyte quality and treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *Hum Reprod* 14:354-358.
- Macrow PJ, Li TC, Seif MW, Buckley CH and Elstein M (1994) Endometrial structure after superovulation: a prospective controlled study. *Fertil Steril* 61:696-699.
- Marcus SF, Brindsen PR, Macnamee MC, Rainsbury PA, Elder KT and Edwards RG (1993) Comparative trial between an ultra-short and long protocol of luteinizing hormone-releasing hormone agonist for ovarian stimulation in in-vitro-fertilisation. *Hum Reprod* 8:238-243.
- Matikainen T, De Leeuw R, Mannaerts B and Huhtaniemi I (1994) Circulating bioactive and immunoreactive recombinant human follicle stimulating hormone (Org 32489) after administration to gonadotropin-deficient subjects. *Fertil Steril* 61:62-69.
- Nestler JE, Powers LP and Matt DW (1991) A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72:83-89.
- Ortmann O: Diagnostik und Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms. In: Diedrich K (Hrsg.): *Weibliche Sterilität*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1998) S. 67-69.
- Out HJ, Driessen SGAJ, Mannaerts B and Coelingh Bennink HJT (1997) Recombinant follicle-stimulating hormone (folitropi beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins. *Fertil Steril* 68:138-142.
- Owen EJ, Holownia P, Conway Gs, Jacobs HS and Honour JW (1992) 11beta-Hydroxyandrostendione in plasma, follicular fluid, and granulosa cells of women with normal and polycystic ovaries. *Fertil Steril* 58:713-718.
- Parinaud J, Oustry P, Reme J-M, Monrozier X and Pontonnier G (1992) Randomized trial of three luteinizing hormone-releasing hormone analogues used for ovarian stimulation in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 57:1265-1268.
- Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J and Simon C (1999) The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 71:482-489.
- Polson DW, Wadsworth J, Adams J and Franks S (1988) Polycystic ovaries- a common finding in normal women. *Lancet* 870-872.
- Porcu E, Dal Prato L, Seracchioli R, Fabbri R, Longhi M and Flamigni C (1994) Comparison between depot and standard release triptoreline in in vitro fertilization: pituitary sensitivity, luteal function, pregnancy outcome, and perinatal results. *Fertil Steril* 62:126-132.
- Porcu E, Filicori M, Dal Prato L, Fabbri R, Seracchioli R, Colombi C and Flamigni C (1995) Comparison between Depot Leuprorelin and Daily Buserelin in IVF. *J Ass Reprod Gen* 12:15-19.
- Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA and Jacobs HS (1984) Induction of ovulation for in-vitro fertilization using buserelin and gonadotropins. *Lancet* 1284-1285.
- Remohí J, Ardiles G, García-Velasco JA, Gaitán P, Simón C and Pellicer A (1997) Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Hum Reprod* 12:2271-2276.
- Richards JS: Hormone regulation of ovarian hormone receptors. In: O' Malley BW (ed): *Receptors and hormone action*. New York Academic Press, New York (1978) p. 479-491.
- Rizk B and Smitz J (1992) Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod* 7:320-327.

- Ron-El R, Herman A, Golan A and Soffer Y (1992) Ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) protocol in comparison with the long-acting GnRH-a protocol and menotropin alone. *Fertil Steril* 58:1164-1168.
- Ron-El R, Raziel A, Friedler S, Bukovsky I and Herman A: Characteristics of very short regimens. In: Filicori M, Flamigni C (eds): *Ovulation Induction Update 1998, Proceedings of the 2nd world conference of ovulation induction*. Elsevier, Amsterdam (1998) p. 91-95.
- Rote Liste 2002, Arzneimittelverzeichnis. GmbH RLS. Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2002).
- Schmutzler RK, Germer U, Diedrich K und Krebs D (1994) GnRH-Agonisten-Behandlung zur In-vitro-Fertilisation bei Hyperandrogenämie. *Geburtsh Frauenheilk*:510-514.
- Schoot DC, Harlin J and Shoham Z (1994) Recombinant follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophin deficient women. *Hum Reprod* 9:1237-1242.
- Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M, Krey L and Schmidt-Sarosi C (1997) The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in-vitro-fertilisation-embryo-transfer cycles. *Hum Reprod* 12:45-50.
- Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, Morishita N and Ishikawa M (1994) A randomized prospective study of gonadotrophin with or without gonadotrophin-releasing hormone agonist for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 9:1043-1047.
- Sher G, Salem R, Feinman M, Dodge S, Zouves C and Knutzen V (1993) Eliminating the risk of life-endangering complications following overstimulation with menotropin fertility agents: a report on women undergoing in vitro fertilisation and embryo transfer. *Obstet Gynecol* 81:1009-1011.
- Sims JA, Seltmn HJ and Muasher SJ (1994) Early follicular rise of serum progesterone concentration in response to flare-up effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist impairs follicular recruitment for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 9:235-240.
- Smits J, Devroey P, Mannaerts B, Coelingh Bennink HJT and van Steirteghem AC. 1994. The use of recombinant FSH for ovulation induction. *Annales d'Endocrinologie* 55: 79-83.
- Stanger JD and Yovich JL (1985) Reduced in-vitro-fertilisation of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynecol* 92:385-393.
- Stein I and Leventhal M (1935) Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29:181-191.
- Steptoe PC and Edwards RG (1978) Birth after reimplanration of a human embryo. *Lancet* 11:366.
- Sterzik K, Grab D, Rosenbusch B, Hamers S und Dallenbach-Hellweg G (1991) Zur Rezeptivität des Endometriums: Vergleich sonografischer und histologischer Befunde nach hormoneller Stimulation. *Geburtsh Frauenheilk* 51:554-558.
- Strowitzki T: Weibliche Sterilität. In: Strowitzki T (Hrsg.): *Ungewollte Kinderlosigkeit*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena (1996) S. 23-42.
- Suikkari AM, MacLachlan V, Montalto J, Calderon I, Healy DL and MacLachlan RI (1995) Ultrasonic appearance of polycystic ovaries is associated with exaggerated ovarian and oestradiol responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist in women undergoing assisted reproduction treament. *Hum Reprod* 10:513-519.
- Sungurtekin U and Jansen RP (1995) Profound luteinizing hormone suppression after stopping the gonadotropin-releasing hormone-agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 63:663-665.
- Tan S-L (1996) Gonadotrophin-releasing hormone agonists in assisted reproductive therapy. *Hum Reprod* 11:137-142.
- Tan S-L, Royston P, Campbell S, Jacobs HS, Betts J, Mason B and Edwards RG (1992b) Cumulative conception and livebirth rates after in-vitro fertilisation. *Lancet* 339:1390-1394.

- Tan S-L, Kingsland C, Campbell S, Mills C, Bradfield J, Alexander N, Yovich J and Jacobs HS (1992a) The long protocol of administration of gonadotropin-releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 57:810-814.
- Tasdemir M, Tasdemir I, Kodama H and Higuchi M (1995) Is long-protocol gonadotropin releasing hormone agonist administration superior to the short protocol in ovarian stimulation for in vitro fertilization? *Int J Fertil* 40:25-28.
- Tasdemir M, Tasdemir I, Kodama H, Fukuda J and Tanaka T (1996) Short protocol of gonadotropin releasing hormone agonist administration gave better results in long protocol poor-responders in IVF-ET. *J Obstet Gynecol Res* 22:73-77.
- Taylor AE (1998) Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 179:S94-S100.
- Taylor AE and Hall JL: Disordered gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. In: Filicori M, Flamigni C (eds): *The ovary: regulation, dysfunction and treatment*. Elsevier, Amsterdam (1996)
- Volpe A, Coukos G, D'Ambrogio G, Artini PG and Genazzani A (1991) Follicular fluid steroid and epidermal growth factor content and in vitro estrogen release by granulosa-luteal cells from patients with polycystic ovaries in an IVF/ET program. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 42:195-199.
- Vrtacnik-Bokal E and Meden-Vrtovec H (1998) Utero-ovarian arterial blood flow and hormonal profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 13:815-821.
- Wildt L: Die endokrine Kontrolle des menstruellen Zyklus. In: Diedrich K (Hrsg.): *Neue Wege in Diagnostik und Therapie der weiblichen Sterilität*. Enke Verlag, Stuttgart (1987) S. 1-25.
- Yang T-S, Wang B-C, Chang S-P and Ng H-T (1995) Comparison of human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone with gonadotropin-releasing hormone agonist desensitization for controlled ovarian hyperstimulation in in vitro fertilisation. *Chin Med J* 55:452-456.
- Yie S-M, Collins JA, Daya S, Hughes EG, Sagle MA and Younglai EV (1996) Polyploidy and failed fertilization in in-vitro fertilization are related to patient's age and gamete quality. *Hum Reprod* 11:614-617.
- Yong EL, Ng SC, Chan C, Kumar J, Teo LS and Ratnam S (1997) Responses of polycystic ovarian syndrome and related variants to low-dose follicle stimulating hormone. *Gynecology & Obstetrics* 57:305-311.
- Zech H und Neunteufel W (1998) Stimulationsschemata zur Assistierten Reproduktion. *Reproduktionsmedizin* 14:115-123.

DANKSAGUNG

Herrn PD Dr. Wolfgang Starker, Oberarzt an der Klinik für Frauenheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena und Leiter des Funktionsbereiches Reproduktionsmedizin, danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen bei der Realisierung der vorliegenden Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Ines Hoppe von der Klinik für Frauenheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena, die mir mit großem Engagement für zahlreiche fruchtbare Diskussionen zur Verfügung stand und mit nützlichen Hinweisen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Wolfgang Michels von der Klinik für Frauenheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena, der mich mit großer Geduld mit der computergestützten statistischen Datenauswertung vertraut machte.

An dieser Stelle danke ich auch Herrn Dr. Jörn Geletnecky für die Bereitstellung der Computersoftware, auf deren Grundlage die Auswertung der Daten erfolgte.

Dem Schwesternteam des Funktionsbereiches Reproduktionsmedizin der Klinik für Frauenheilkunde der Friedrich-Schiller-Universität Jena danke ich für die unkomplizierte Zusammenarbeit.

Meinen Eltern danke ich für ihre langjährige moralische und finanzielle Unterstützung und ihre unkomplizierte Art mich auf meinem Lebensweg zu begleiten.

Meinem Freund Michael danke ich für seine konstruktiven Ratschläge bei der Umsetzung des Manuskripts, seine beharrliche Art der Motivation und seinen erfrischenden Humor.

Meiner Freundin Jana Kreuzmann gilt mein Dank für die Durchsicht des Manuskripts.

Außerdem danke ich allen Ungenannten recht herzlich, die mittelbar oder unmittelbar zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

LEBENS LAUF

Pletat, Tina

geboren am 16. Juli 1973 in Bad Pyrmont

Familienstand: ledig

1979-1983	Besuch der Grundschule Bad Pyrmont/Holzhausen
1983-1985	Besuch der Orientierungsstufe Bad Pyrmont
1985-1992	Besuch des Humboldt-Gymnasiums Bad Pyrmont
1992	Abitur
1992-1999	Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
1999	Ablegen der Ärztlichen Prüfung
7/2000 - 6/2001	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Naumburg
7/2001 -12/2001	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum am Institut für Diagnostische Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität
seit 4/2002	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Radiologischen Abteilung der Sophien- und Hufeland-Klinik in Weimar

Weimar, den 10.10.2002

Tina Pletat

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. Wolfgang Starker, Dr. Ines Hoppe, Dr. Wolfgang Michels und Dr. Michael Utting,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Weimar, den 10.10.2002

Tina Pletat